Rev.R.Acad.Cienc.Exact.Fís.Nat. (Esp)
Vol. 101, Nº. 1, pp 227-249, 2007
VII Programa de Promoción de la Cultura Científica y Tecnológica

SUSTITUTIVOS DE TEJIDOS: DE LOS BIOMATERIALES A LA INGENIERÍA TISULAR

MARÍA ANTONIA LIZARBE *

* Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales (A. Correspondiente). Departamento de Bioquímica, Facultad de Químicas, Universidad Complutense. lizarbe@solea.quim.ucm.es.

RESUMEN

Los antecedentes documentales sobre la utilización de materiales en Medicina, para ayudar a restaurar las funciones de tejidos dañados, se remontan al uso de ciertos metales y otros productos naturales en el antiguo Egipto y durante las civilizaciones clásicas griega y romana. En Europa, en el siglo XVI, el oro y la plata se emplearon en reparaciones dentales y, posteriormente, el hierro para la inmovilización de fracturas óseas. A lo largo del siglo XIX se desarrollaron diversas aleaciones con unas propiedades mecánicas mejores y más resistentes a la corrosión. El desarrollo de los polímeros se aceleró a principios del siglo XX, con el descubrimiento de materiales para fabricar hilos de sutura capaces de ser degradados y absorbidos por el organismo. La investigación sistemática sobre los materiales tolerables por el organismo para la fabricación de prótesis e implantes se impulsó después de la segunda Guerra Mundial, por la necesidad de rehabilitar a los inválidos de guerra. Avances en otros terrenos también han colaborado al establecimiento de ciertos biomateriales, así como al diseño de otros nuevos; de entre ellos, se podría destacar el conocimiento de los procesos biológicos desencadenados como consecuencia del contacto de la materia viva con el biomaterial, la identificación y uso de antibióticos disminuyendo el riesgo de infecciones y los adelantos en la práctica quirúrgica.

La descripción de nuevos biomateriales y sistemas utilizados en Medicina, que sean fisiológicamente eficaces y mecánicamente funcionales, ha sido vertiginosa (1). En un recorrido a través de los años más recientes, se puede resaltar que entre 1940 y 1950, la investigación y el desarrollo de los implantes se realizó casi exclusivamente por cirujanos; algunos de los implantes concebidos en esa época todavía se utilizan, como por ejemplo el implante o prótesis de cadera de Charnley. Entre 1950 y 1975 se determinaban las características de los biomateriales para implantes y prótesis, la integridad de los mismos tras su implantación a largo tiempo, su naturaleza no tóxica y la respuesta inflamatoria (2). Durante la década de los 60 se publicaron los primeros estudios sobre las lesiones provocadas por la presencia de un implante y se introduce el término biocompatibilidad, que define el grado de tolerancia del biomaterial por parte del organismo. La posibilidad de obtener y poder analizar las piezas que se han implantado en animales durante diferentes períodos de tiempo ha permitido identificar los mecanismos por los que puede fracasar el implante e intentar paliar dichos problemas. El año 1969 marca el punto de partida de la necesaria incorporación a la Medicina de diversas disciplinas para el desarrollo de biomateriales. Así, el ingreso de la Ingeniería permitió introducir técnicas para caracterizar la estructura y la superficie de los biomateriales y, el de de otras ciencias (Biología, Bioquímica, etc), el estudio de la respuesta celular. De 1975 a 2000 los estudios se centraron en el conocimiento más exhaustivo de las interacciones biológicas tejido-biomaterial, con la incorporación de técnicas de Biología Molecular y, más recientemente, la Ingeniería tisular. En las pasadas décadas se han desarrollado nuevas construcciones basadas en componentes sintéticos y biológicos, conocidos como materiales “biomiméticos”, biohíbridos o productos de combinación. Como ejemplos, los injertos vasculares desarrollados alrededor de 1980 que se recubren con colágeno, los polímeros biodegradables para la libe-

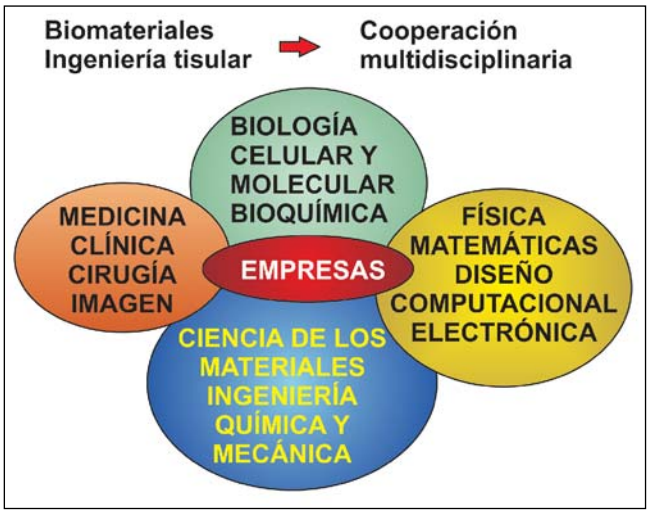

Figura 1. Áreas de conocimiento implicadas en la síntesis, procesamiento, determinación de la estructura y propiedades físico-químicas y biológicas, funcionamiento y aplicación de los biomateriales. Una vez diseñados, las empresas los comercializan.

ración controlada de drogas o el diseño de un *stent* vascular que libera drogas para el tratamiento de la aterosclerosis.

Todo ello pone de manifiesto que el desarrollo de biomateriales y sistemas discurre en paralelo con los avances logrados en otros campos que influyen sobre él de manera decisiva: la investigación sobre las propiedades físico-químicas y/o mecánicas de los materiales, el conocimiento de los procesos biológicos desencadenados como consecuencia del contacto del material con la materia viva o, por ejemplo, el diseño de prótesis con unas propiedades biomecánicas determinadas. Queda patente la necesidad de integración de numerosas disciplinas para comprender el sistema biológico y su respuesta. La investigación en biomateriales, su diseño, manufactura y utilización deben ser considerados un desafío interdisciplinario en el que están implicados, entre otros, químicos, biólogos, físicos, matemáticos, ingenieros y médicos.

El estudio de los biomateriales requiere la investigación y desarrollo de materiales con control de calidad, tanto en lo que se refiere a su estructura como a su superficie, o a sus propiedades mecánicas, definiendo parámetros que permitan evaluar las interacciones entre un biomaterial con un sistema biológico y analizando su comportamiento tras la implantación. Esta naturaleza multidisciplinaria hace que el estudio de los biomateriales este compartido, estando involucradas diversas áreas temáticas de diferentes sectores del conocimiento; es lo que se ha denominado el "matrimonio entre distintas especialidades" (Figura 1). Entre ellas se puede mencionar la participación de numerosas especialidades de la medicina que hacen uso de los biomateriales: la cirugía para la implantación de las prótesis, la evaluación de la evolución clínica de los pacientes, y el diagnóstico por imagen. Entre las ciencias básicas están involucradas la Biología Celular y Molecular, la Bioquímica y la Ciencia de los materiales. En el campo de la ingeniería cabe resaltar a las Ingenierías de materiales, la Mecánica y la Química. Además, la Física, las Matemáticas, la Electrónica y el diseño computacional también son necesarios en los bocetos de algún tipo de prótesis específica.

Los avances científicos nos han habituado a considerar como algo casi rutinario las noticias sobre los transplantes de órganos, sustitución de válvulas cardíacas, colocación de marcapasos o el tratamiento de quemados con una piel biotecnológica. Sin embargo, todavía nos podemos sorprender cuando los medios de comunicación hacen referencia a la utilización temporal de un corazón artificial, a la implantación de miembros amputados que pueden moverse con el pensamiento o de vejigas artificiales creadas con células de los propios pacientes, o a los avances en el desarrollo del "ojo biónico" para paliar la ceguera. De hecho, actualmente, el elevado número de accidentes, desastres naturales y ciertas enfermedades continúan influyendo tanto en la práctica de la medicina como en el desarrollo de áreas de investi-

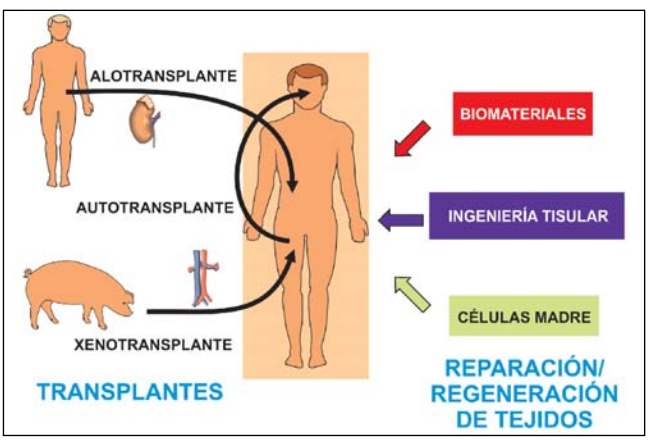

Figura 2. Diferentes aproximaciones para la sustitución de un tejido u órgano dañado.

gación centradas en la búsqueda de nuevos materiales para la sustitución de órganos dañados. En la Figura 2 se recogen distintas posibilidades de transplantes para sustituir a tejidos u órganos dañados: el autotransplante (utilizando tejidos del propio paciente), el alotransplante, cuando el donador del tejido es otro individuo de la misma especie, y el xenotransplante, cuando el tejido que se utiliza para el transplante corresponde a un donador de una especie diferente a la del organsimo receptor. Otras posibilidades a considerar para reparar o regenerar tejidos se centran en el uso de implantes o prótesis que contienen diferentes tipos de biomateriales, la incorporación de dispositivos que portan células (diseñados por ingeniería tisular) y la potencial, prometedora y futurible utilización de células madre o troncales que directamente se encargarían de regenerar el tejido cuando se diferencien a células específicas del tejido a reparar.

¿QUÉ ES UN BIOMATERIAL?

Se denomina biomaterial a los productos empleados para reproducir la función de tejidos vivos en los sistemas biológicos de forma segura, mecánicamente funcional y aceptable fisiológicamente, que son temporal o permanentemente implantados en el cuerpo y que tratan de restaurar el defecto existente y, en algún caso, conseguir la regeneración tisular (3,4). El biomaterial en contacto con tejidos vivos no debe producir en ellos ningún tipo de alteración, lo que limita las materias primas con las que se puede abordar su diseño. Sin embargo, los biomateriales constituyen un conjunto de materiales cuya principal característica es su gran diversidad. Entre ellos se incluyen metales, cerámicas, vidrios, acero y otras aleaciones metálicas, polímeros sintéticos de múltiples clases, polímeros naturales, tejidos biológicos modificados, etc. (5). Junto a esta diversidad estructural existe otra funcional, ya que los biomateriales utilizados en cirugía cardiovascular son diferentes de los que se aplican en cirugía ortopédica, odontológica u oftalmológica y, a su vez, son distintos de los utilizados como suturas biodegradables o soportes para la liberación de medicamentos. Desde el punto de vista de su función, algunos biomateriales que contienen drogas son considerados medicamentos; los que incluyen células vivas constituyen los denominados "biomateriales híbridos". También hay "biomateriales inteligentes" que incluyen compuestos capaces de responder a señales. Los biomateriales deben ser implantados o incorporados dentro del organismo; todos los sistemas que ayudan a la técnica quirúrgica (materiales para la salud), prótesis o dispositivos, como miembros artificiales en los que ningún componente se integra en el tejido, amplificadores de sonido para el oído y prótesis faciales externas, no son considerados implantes.

Cualquier biomaterial, para poder ser implantado, debe cumplir unos requisitos generales que se engloban en el concepto de **biocompatibilidad**, en el que se considera la tolerancia de dicho material, su bioestabilidad tanto a corto como a largo plazo, o el mantenimiento de sus propiedades y estructura químico-física en el entorno biológico durante el tiempo que permanezca en el organismo (3,5). Además, deben poseer unas propiedades mecánicas y químicas específicas que aseguren la función para la cual se diseñan. Esta viabilidad funcional es crítica y está relacionada con la capacidad del material para desempeñar su papel en una aplicación concreta, quedando garantizada a largo plazo la función del órgano o tejido donde se implanta. Para asegurar el éxito de un nuevo biomaterial se requiere que éste supere una serie ensayos que preceden a las pruebas clínicas: simulaciones biomecánicas, modelos *in vitro*, ensayos toxicológicos y de biocompatibilidad, e implantación en animales de experimentación (6,7). La evaluación de la biocompatibilidad para cada aplicación específica y sistema requiere la realización de una serie de ensayos de acuerdo con protocolos preestablecidos y del posterior análisis estadístico de los resultados obtenidos.

Los requisitos que debe cumplir un biomaterial se pueden resumir en: 1) ser biocompatible, aceptado por el organismo receptor, y no provocar que éste desarrolle mecanismos de rechazo ante la presencia del biomaterial, 2) no ser tóxico, ni carcinógeno, 3) ser químicamente estable, o biodegradable en productos no tóxicos, al menos durante el tiempo programado, ya que hay biomateriales biodegradables y biomateriales permanentes, 4) que la resistencia y propiedades mecánicas, características superficiales, el tiempo de fatiga, y el peso sean los adecuados, y 5) su diseño, el tamaño y la forma del implante deben ser los adecuados. A todo ello debe añadirse que el precio debe ser reducido, su fabricación reproducible y su procesamiento fácil para su producción en gran escala.

Teniendo en cuenta la complejidad de las reacciones tisulares, la diversidad de los biomateriales, y la gran variedad de sus aplicaciones, es muy difícil establecer una teoría general sobre el comportamiento de los mismos. Durante cierto tiempo se postuló que los biomateriales debían ser inertes pero se ha propuesto que un biomaterial ideal debe tener una superficie química dinámica que posibilite cambios histológicos en la interfase del implante, cambios que pudieran ocurrir normalmente si el implante no estuviera presente. Por ejemplo, las suturas de colágeno son reabsorbidas con el tiempo, después de haber realizado su función, sin que se produzca ninguna alteración histológica. Así, un biomaterial deberá ser inerte desde el punto de vista de su resistencia a un ataque químico, pero sólo lo suficiente como para no perturbar histológicamente la secuencia de reacciones que se producen tras su implantación. Los biomateriales pueden sufrir un proceso de *desgaste corrosivo* (por la actividad química de alguno de los componentes), de *fatiga superficial* (cuando se forman pequeñas fracturas que pueden conducir a la rotura en el material) y de *desgaste abrasivo* (partículas de una superficie son desplazadas hacia otra a la que se adhieren).

Para determinar la biocompatibilidad de un nuevo o potencial biomaterial se deben realizar inicialmente un tipo de ensayos que orienten sobre su comportamiento en entornos que simulan al fisiológico (8). Una de las herramientas básicas utilizadas en los estudios de biocompatibilidad son los cultivos celulares, que permiten determinar cómo responden las células a la presencia de diferentes materiales, evaluando cómo se produce la adhesión celular, extensión, crecimiento en presencia del material, o determinando las actividades enzimáticas y metabólicas que pueden alterarse por la presencia del material objeto de estudio. Aquellos biomateriales que superan los ensayos *in vitro* mostrando una buena biocompatibilidad pasan a ser probados en los ensayos *in vivo*, que consisten en la implantación del potencial biomaterial en animales de experimentación (9); éstos son estudios previos a la utilización clínica de los mismos. En ellos se determina la respuesta de un organismo a la implantación de un biomaterial; se analiza el tipo de células presentes en el implante y en las proximidades del mismo, si se ha producido inflamación o se ha desarrollado un proceso de rechazo. Además del tipo de animal que se seleccione, se debe considerar el tejido donde se realiza la implantación, el tiempo de implantación (requiriéndose a veces años para dar por finalizado un estudio de biocompatibilidad) y seleccionar aquellos modelos de estudio cuyos resultados se puedan extrapolar al hombre. Los tipos de implantación que se pueden realizar son subcutánea, intramuscular, intravascular y ósea.

Aunque la respuesta de los tejidos al "cuerpo extraño" implantado depende de las características del mismo, las reacciones tisulares que se producen tras la implantación de un biomaterial se pueden catalogar como una reacción inflamatoria inmediata y que puede ser intensa si se induce el rechazo del material implantado. Se producen modificaciones hemodinámicas, edema local y varios mediadores pueden incrementar la tensión capilar e hipoxia tisular. La zona puede ser invadida por células sanguíneas; la intensidad de llegada de leucocitos y la reacción proteolítica está correlacionada con las propiedades "irritantes" del implante. En último término, los cambios en los tipos celulares que infiltran el implante y la liberación de mediadores

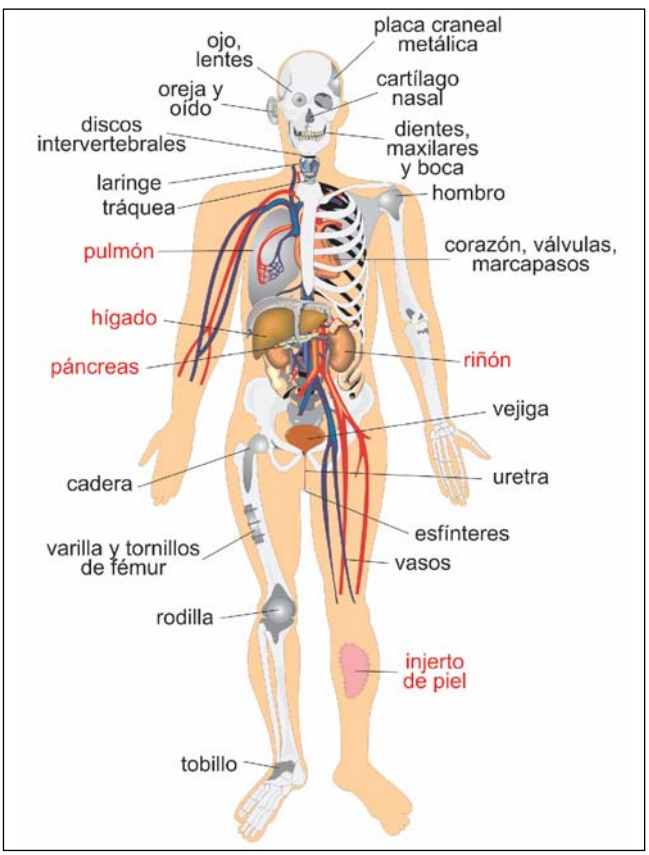

Figura 3. Tejidos u órganos dañados cuya función se puede, o se podría, restaurar por implantación de prótesis o de órganos bioartificiales (en rojo).

por las células presentes pueden inducir la reparación tisular. La reacción tisular frente a biomateriales reabsorbibles es algo diferente. A corto tiempo, en los implantes biodegradables se observa una capa continua de macrófagos a lo largo de la interfase y no se observa fibrosis progresiva ni inflamación en los tejidos adyacentes.

La utilización de los biomateriales es muy variada. En la Figura 3 se recogen algunas de las múltiples posibilidades, algunas ya una realidad, para la sustitución de tejidos dañados. También se incluye la reparación de órganos o tejidos aplicando la ingeniería tisular. A modo de ejemplo, en el sistema esquelético, los dispositivos para restablecer uniones en las extremidades tanto superiores como inferiores (hombros, dedos, rodillas, caderas, etc.). En el sistema cardiovascular, desde la utilización de un corazón artificial o a partes como válvulas o marcapasos, arterias y venas. En el sistema respiratorio, por ejemplo, para laringe, tráquea, diafragma, pulmones y caja torácica y en el sistema digestivo el esófago, los conductos biliares y el hígado. En sistema genitourinario, riñones, uréter, uretra, vejiga. También los biomateriales contribuyen a la reparación de defectos visuales y auditivos (lentes de contacto e intraoculares y prótesis de córneas), y a la reparación de hernias, tendones y adhesión visceral. Además, se podrían incluir los implantes cosméticos maxilofaciales (nariz, oreja, maxilar, mandíbula, dientes), relleno de pómulos y arrugas, prótesis de mama, etc. Estos ejemplos muestran el interés de la investigación en biomateriales y en Ingeniería Tisular, pero también se puede colegir que la importancia de cada una de estas sustituciones o reparaciones no tiene el mismo peso. Así, en algunos casos la función que desempeña el biomaterial puede ser principalmente cosmética o reparativa, como por ejemplo del relleno de pómulos o arrugas, las prótesis de mama y las lentes de contacto. En otros casos la función es reconstructiva pero fundamental en la calidad de vida del paciente, como las lentes intraoculares, los dispositivos ortopédicos y algunos dentales. Y, de vital importancia son las prótesis cardíacas y las vasculares.

TIPOS DE BIOMATERIALES

La clasificación de los biomateriales puede realizarse atendiendo a su comportamiento cuando se implantan o bien atendiendo a su naturaleza química (1,4). Aunque en el diseño de una prótesis pueden combinarse varios productos, según la naturaleza química de los biomateriales sintéticos (Figura 4) se pueden establecer tres grandes grupos: metales, cerámicas y polímeros. Un cuarto grupo, menos extendido, lo componen los semiconductores para el diseño de aquellos implantes que, por ejemplo, requieran biosensores. A todos estos habría que añadir los materiales de origen biológico.

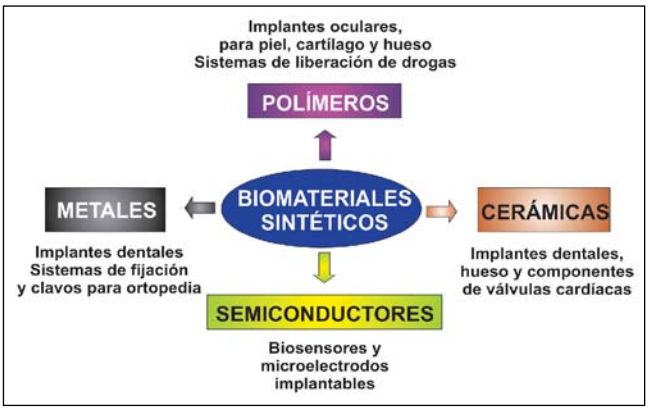

Figura 4. Clasificación de los biomateriales sintéticos en función de su naturaleza química.

Los metales

Hace unas décadas, el uso de implantes metálicos para corregir daños en el cráneo o para la fijación interna de fracturas inicialmente se justificó, aún sin conocer demasiado sobre sus propiedades, por el hecho de que la inclusión de partículas metálicas en el cuerpo de soldados heridos se toleraba bastante bien.

Los metales han sido muy utilizados como biomateriales con dos propósitos: fabricación de prótesis para reemplazar una parte del cuerpo (articulaciones, placas craneales, clavos, etc.), o implantes utilizados en la estabilización y ayuda al proceso normal de reparación de un tejido (por ejemplo, unión de huesos rotos). Entre los metales más utilizados con estos fines cabe destacar diferentes clases de aceros inoxidables, aleaciones tales como Co-Cr, Co-Cr-Mo, Co-Cr-Ni, así como titanio y distintas aleaciones a base de titanio, aluminio y vanadio (10). El acero inoxidable fue inventado a principios del siglo XX por H. Brearley. En 1912 buscaba una aleación con mayor resistencia al

desgaste que la que se producía, por el calor despedido por los gases, en el interior de los cañones de las pequeñas armas de fuego; descubrió que una pequeña cantidad de cromo añadido al acero común, no sólo le daba un aspecto brillante y lo hacía resistente a la suciedad sino que era más resistente a la oxidación o corrosión. En aquella época este invento sólo se aplicó a la fabricación de cuberterías. Hoy en día existe una diversidad de composiciones químicas para el acero inoxidable que se utiliza en medicina (11). Por ejemplo, el de tipo 302 (de composición Fe/Cr18/Ni8) o el de tipo 316L (Fe/Cr18/Ni10/Mo3) que en su composición incorpora molibdeno, lo que mejora la resistencia a la corrosión. La introducción del titanio y de sus aleaciones (por ejemplo, Ti6Al4V), ha extendido el campo de aplicación de los metales.

En el diseño de un implante metálico se deben considerar una serie de aspectos, como son la magnitud y dirección de las fuerzas que sobre él actuarán, las limitaciones de diseño anatómico, las propiedades físicas del tejido circundante y la respuesta recíproca implante-tejido (12). Los implantes metálicos pueden sufrir un proceso de corrosión, liberando productos al medio y produciendo, consecuentemente, una determinada reacción tisular. Por tanto, la resistencia a la corrosión es quizás el primer requerimiento que debe cumplir un implante de esta naturaleza. Se utilizan metales y aleaciones resistentes a la corrosión, que se consigue por formación de óxidos o películas sólidas de hidróxidos sobre su superficie (10). Por ejemplo, la gran estabilidad química del acero inoxidable, que contiene un mínimo de 10-11% de cromo, se atribuye a la película de óxido de cromo presente sobre su superficie evitando así la corrosión del hierro. Tales películas, o capas de "pasivación", se encuentran en estado de equilibrio dinámico con el oxígeno en el entorno local del implante.

La corrosión también puede afectar directamente al tejido circundante por alteración directa del entorno químico: cambios electroquímicos que afecten al comportamiento o la conducta celular, liberación de iones metálicos que pueden afectar el metabolismo celular, inducción de una reacción de inflamación crónica por liberación de los productos de corrosión. En segundo lugar, aunque no es frecuente, la fractura de los implantes metálicos podría producir daños más severos que los acaecidos como consecuencia de la corrosión. Las principales causas de fractura de un biomaterial son el diseño inadecuado del implante (o defectos de manufacturación) y la mala utilización del mismo (por ejemplo, exceso de peso del paciente, excesivo movimiento, etc.). El término "fatiga" se aplica a las fracturas que surgen como consecuencia de un exceso de carga sobre el implante, y que no se producirían si éste se encontrase en una situación estática. El fallo metálico comienza como una pequeña rotura sobre la superficie, que progresa a través del material hasta que la sección del implante es demasiado pequeña para sostener la carga; las fracturas por fatiga son las más comunes en los implantes metálicos. Además, hay que tener presente las reacciones tisulares que se producen tras la implantación de cualquiera de los elementos metálicos o aleaciones (13). En general, la respuesta tisular se caracteriza por la formación de una cápsula fibrosa en torno al implante cuyo espesor es índice de la intensidad del daño tisular. Además, alrededor del implante metálico las áreas musculares pueden reemplazarse por tejido fibroso y graso; en aquellos casos en los que la respuesta tisular es más severa, se observa una tercera zona, compuesta de células, entre la membrana y el implante. Generalmente, la reacción tisular frente al implante es proporcional a la concentración del metal en el tejido circundante. Por otro lado, la vascularización, como proceso de reparación tisular, puede modificarse por la presencia del implante. Los capilares pueden aproximarse a la superficie de los metales implantados, pudiendo penetrar e infiltrarse si son porosos, posibilitando así la viabilidad tisular. Pero, por contra, el movimiento de este material poroso puede romper los capilares, haciendo difícil la supervivencia de los tejidos en el interior de los poros. Así, la presencia de implantes en huesos puede romper el suministro sanguíneo e interferir con la reparación ósea.

Las aplicaciones de los metales como biomateriales son muy variadas; en la Figura 5 se muestran algunos de los dispositivos en los que, entre otros biomateriales, para su manufacturación se utilizan metales. El *stent* vascular, que se utiliza para mantener abiertos vasos evitando su colapso, es un sistema tubular con una gran capacidad de expansión, es superelástico, con capacidad para soportar grandes deformaciones y retornar a la forma original una vez que la fuerza que genera la deformación desaparece. Está compuesto por

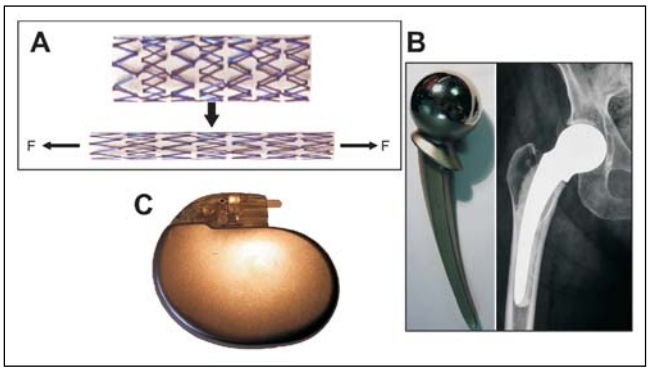

Figura 5. Ejemplos de prótesis o implantes metálicos. (A) *Stent* vascular en forma relajada y estirada, (B) prótesis parcial de cadera y radiografía de una prótesis implantada, y (C) desfibrilador/marcapasos automático implantable.

nitinol, descubierto por G. Buehler en 1962, una aleación de niquel-titanio (NiTi) que tiene capacidad para "recordar la forma" (con memoria de forma elástica) o "inteligentes" (14). Un segundo ejemplo de la utilización de metales en dispositivos médicos lo constituye la elaboración de los marcapasos para mantener el ritmo cardíaco; en estos se utiliza acero inoxidable, aleaciones, material elástico de silicona, cera epóxidica, electrodos, etc. Su diseño ha ido cambiando mucho con el tiempo, reduciéndose el tamaño y el peso y aumentando sus prestaciones. En la Figura 5C se muestra un desfibrilador automático implantable (DAI) que se coloca debajo del músculo pectoral o de la piel y está conectado al corazón a través de un electrodo; este sistema reúne las funciones de marcapasos y desfibrilador. Los metales también se utilizan en odontología (p.e. clavos de aleaciones de titanio para implantes dentales) y tienen numerosas aplicaciones en ortopedia (prótesis de rodilla y cadera, placas, tornillos, etc) (15). Sir John Charnley es considerado el padre del reemplazo total de cadera, que diseñó al final de los años 50. En la Figura 5B se muestra una prótesis parcial de cadera (sólo el componente femoral). Los diseños cambian con el tiempo, respondiendo a mejores requerimientos biomecánicos y, para la selección en concreto de uno de ellos para su implantación en un paciente, se considera la función y extensión del defecto a restaurar.

Las cerámicas

El empleo de este tipo de materiales es muy antiguo, con una utilización variada a lo largo de la historia ya que son clínicamente aceptables. Metafóricamente, en algunos momentos se consideraron como "dinosaurios" condenados a su extinción y se pensaba en su progresivo reemplazo por biomateriales nuevos y más eficaces. Sin embargo, cuando se observó su potencial empleo en el diseño de implantes óseos y como sistemas transportadores, su papel adquirió nuevo realce (16,17). El motivo por el que las cerámicas resultan tan atractivas como biomateriales, a pesar de que algunas son mecánicamente débiles, radica en el hecho de que, en general, son materiales químicamente inertes, no suelen desencadenar respuestas no deseadas en el tejido en el que se implantan, y no son susceptibles de ataque microbiano.

Desde la perspectiva de los biomateriales, las cerámicas engloban un grupo de compuestos inorgánicos de composición variada que son estables químicamente frente al oxígeno, los medios ácidos, alcalinos y salinos, y los disolventes orgánicos. Son muy resistentes al desgaste y generalmente se comportan como buenos aislantes térmicos y eléctricos. Todas estas propiedades son ventajosas para el desarrollo de prótesis óseas. Bajo este calificativo se incluye a la alúmina (óxido de aluminio), la hidroxiapatita (fosfatos cálcicos, como por ejemplo $[Ca_3(PO_4)_2]_3Ca(OH)_2$), diferentes formas de carbono y los denominados biovidrios (cuya composición se basa en SiO_2 - CaO - Na_2O - P_2O_5 y algunos que contienen MgO y K_2O).

En los años sesenta L. Hench trabajó con la hipótesis de que "quizás el cuerpo no rechazará los vidrios, cerámicas o vidrio-cerámicas porque contienen calcio y fosforo" y, en 1969, desarrolló la primera generación de materiales biocerámicos, el *bioglass* 45S5 que está en uso clínico desde 1985 (18,19). El impacto en aplicaciones dentales dio paso al desarrollo de otros biovidríos y a la eliminación en la composición del Na_2O, ya que se descartó que fuera el componente bioactivo. Estos vidrios bioactivos se pueden preparar con una microestructura predefinida por la técnica "sol-gel" (sol: dispersión de partículas coloidales (1-100 nm) en un líquido; gel: malla rígida interconectada con poros de dimensiones de submicrometros) (20). La superficie de los biovidrios forma una capa biológicamente activa de hidroxiapatita a través de la cual se establece la unión con los tejidos (21). En la Figura 6 se muestra la capa de hidroxiapatita formada sobre la superficie de un biovidrio y cómo las células de hueso,

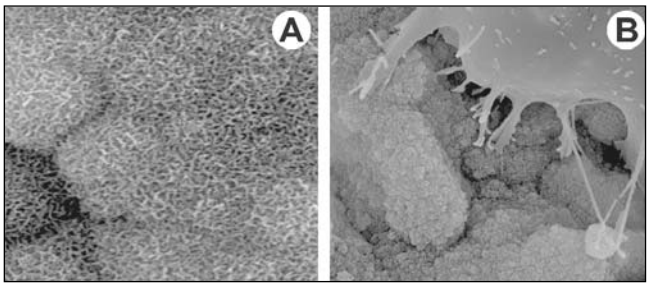

Figura 6. Capa de hidroxiapatita formada sobre la superficie de un vidrio bioactivo (A). Osteoblasto estableciendo interacciones con la superficie del biovidrio (B).

los osteoblastos, establecen interacciones con dicha superficie.

Un tratamiento sistemático de las cerámicas permite dividirlas en varios grupos. Dentro del primer grupo se enclavan los **carbones**, cerámicas densas e inertes que forman parte de los implantes vasculares; quizás la variedad más utilizada es el grafito. Los carbones, que se introdujeron en este campo al final de la década de los sesenta, presentan módulos de elasticidad parecidos a los del hueso, por lo que exhiben buena compatibilidad con materiales hidrocarbonatos como el tejido óseo. Una de sus ventajas es que no experimentan fatiga, a diferencia de la mayoría de los metales y polímeros sintéticos. En un segundo grupo se sitúan las **cerámicas cristalinas bioinertes,** como la alúmina, de elevada densidad y gran pureza. Son compuestos muy utilizados en implantes dentales debido a sus características de gran resistencia a la corrosión, buena compatibilidad y resistencia mecánica.

Los materiales clasificados como **cerámicas porosas** posibilitan el crecimiento del tejido circundante y la adhesión celular al interior a través de sus poros. Entre los materiales que constituyen este grupo, probablemente los más representativos son los corales; también la alúmina puede incluirse entre los materiales de este grupo, pero debe ser tratada para adquirir la porosidad característica de estos compuestos. La existencia de dichos poros permite, además, la vascularización del implante, por lo que sirven como excelentes modelos en procesos de osificación. El gran problema de estas cerámicas es la debilidad mecánica, sobre todo cuando se trata de productos de elevada porosidad. En un cuarto grupo se encuentran las **cerámicas de superficie reactiva o bioactivas** (hidroxiapatita y vidrios bioactivos), cuyo uso se potencia por mostrar una determinada reactividad química del implante frente a los tejidos circundantes (22). La gran ventaja de este tipo de implantes es que se pueden reabsorber a largo plazo desapareciendo los potenciales problemas de biocompatibilidad. Este tipo de cerámicas son utilizadas frecuentemente para la preparación de implantes que induzcan y posibiliten la formación de estructuras óseas; normalmente se destinan a aplicaciones ortopédicas. También se han utilizado para inmovilizar vértebras para proteger la médula espinal. El principal inconveniente que presentan es que los iones liberados durante el proceso de reabsorción deben encontrarse a una concentración compatible con el medio fisiológico circundante y, a la vez, no resultar tóxicos (23). Por último, **las mezclas o *composites***, cuya característica fundamental es la de estar compuestos por dos fases en los que se consigue una conjunción de las propiedades de cada una de las fases

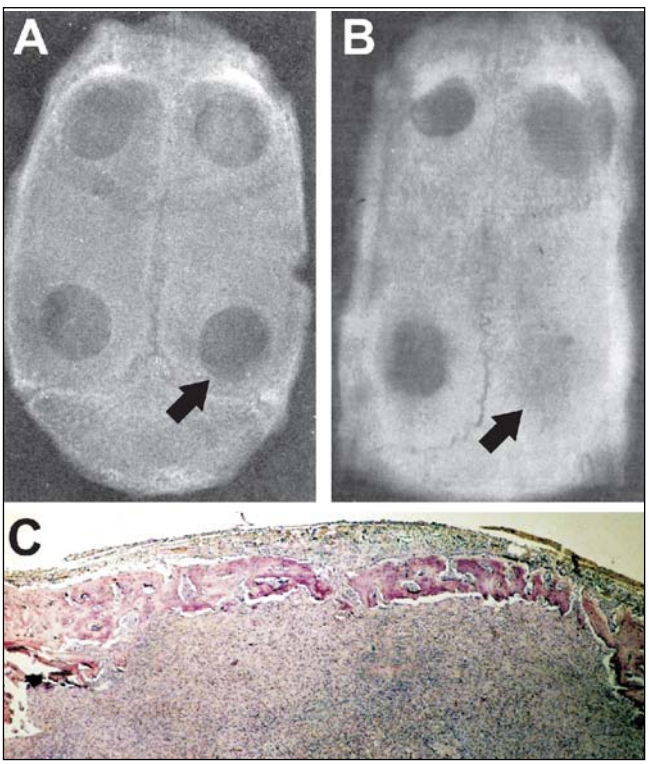

Figura 7. Valoración de la capacidad osteoinductora de un biomaterial compuesto por una cerámica y un biopolímero natural (complejo sepiolita-colágeno) tras su implantación en defectos generados en calota de rata. Radiografía de los defectos antes (A) y después (B) de la implantación del biomaterial; con una flecha se indica el defecto que se rellenó con el complejo sepiolita-colágeno. (C) Corte histológico de esa región donde se aprecia la neoformación ósea.

por separado. Ejemplos de materiales de este tipo son las mezclas colágeno-hidroxiapatita y las de biovidrio-polietileno de alta densidad. En la Figura 7 se muestra cómo se realiza un ensayo en animales de experimentación; en este caso en la calota de una rata donde se realizan cuatro incisiones para estudiar la formación de hueso (cierre del defecto generado) cuando se rellenan los defectos con un complejo formado por una mezcla de colágeno con una arcilla, sepiolita, demostrando su capacidad osteoinductora (24).

Los polímeros sintéticos

El aterrizaje de los polímeros sintéticos en el campo de los biomateriales se cuenta que se debe a la observación de que los pilotos en la guerra no sufrían alteraciones en la funcionalidad del ojo cuando se les incrustaban astillas del material de las ventanas de los aviones que estaban fabricadas con polimetilmetacrilato (PMMA). Ello condujo al desarrollo de lentes intraoculares basadas en este material; dicho polímero también se utiliza en odontología y en cirugía ortopédica como cemento para la fijación de prótesis (25). Posteriormente se fueron incorporando otros polímeros, como el acetato de celulosa, componente de los tubos de diálisis desde 1940, el *dacron* para injertos vasculares, y el polieteruretano empleado en prótesis cardíacas. En la Tabla I se enumeran de forma resumida y cronológica algunos datos sobresalientes acerca de la evolución del conocimiento de los polímeros y el desarrollo de algunas de sus aplicaciones médicas.

Las propiedades físicas y estabilidad química de este grupo de biomateriales, los polímeros sintéticos, dependen de un conjunto de variables tales como la composición química del polímero y de su grado de entrecruzamiento. Una de las ventajas que presentan es que se les puede dotar de una amplia variedad de propiedades por introducción de aditivos químicos, macromoléculas o segundas fases. La forma, la estructura, la textura, la rigidez y la flexibilidad son propiedades que *a priori* pueden determinar su utilización.

Una gran variedad de polímeros pueden ser utilizados como biomateriales; la fórmula química de algunos de ellos se recoge en al Figura 8. Se pueden establecer dos grandes grupos dentro de los polímeros, los **elastómeros** y los **plásticos**. Los elastómeros

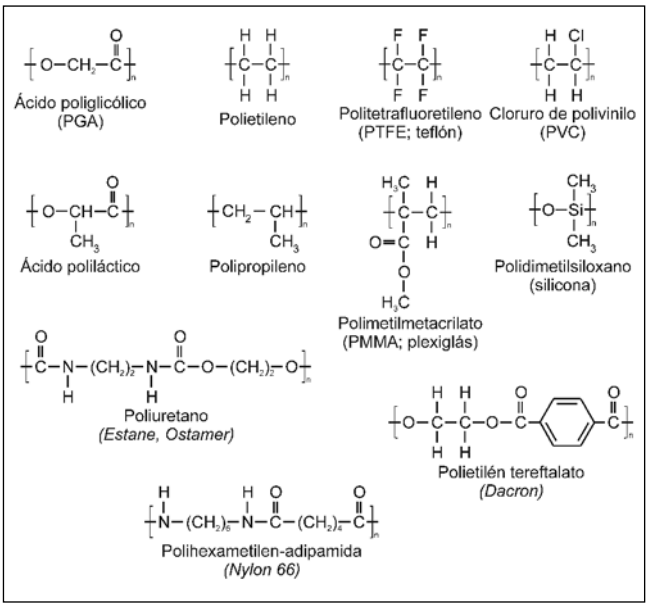

Figura 8. Fórmula química de alguno de los polímeros utilizados como biomateriales.

pueden ser sometidos a grandes deformaciones, teniendo la capacidad de volver a adquirir sus dimensiones y formas originales. Los plásticos, introducidos en cirugía en los años 50, son materiales cuya estructura es más rígida y pueden subdividirse en función de cual sea su comportamiento térmico. Así, los termoplásticos pueden ser sometidos a tratamiento térmico, de modo que una vez fundidos es posible otorgarles una forma adecuada para su posterior aplicación.

Entre los polímeros sintéticos también se consideran los **hidrogeles**, cuyo nombre deriva de su gran afinidad por el agua y de la incorporación de la misma en su estructura, y que pueden ser tanto elastómeros como plásticos. Diferentes moléculas también se incorporan en su matriz hidratada. La composición de los hidrogeles es muy variada; se han utilizado polímeros naturales [por ejemplo polímeros aniónicos (ácido hialurónico, condroitín sulfato y ácido algínico), polímeros catiónicos (polilisina y quitosán), polímeros anfipáticos (colágeno, fibrina) o polímeros neutros (dextrano)] así como una gran número de polímeros sintéticos o mezclas de los mismos (26,27).

La estabilidad química de los polímeros depende de la fuerza de los enlaces químicos y de su mayor o menor accesibilidad superficial; factores estéricos pueden ocultar enlaces químicos protegiéndolos del

TABLA I
Los polímeros y sus aplicaciones médicas

1839	Ch. Goodyear inventa el proceso de vulcanización, que convierte la goma en un material seco, resistente y elástico.
1870	J. W. Hyatt, buscando algún compuesto que sustituyese al marfil, descubre el proceso para fabricar el **celuloide**, un plástico de nitrato de celulosa modificada químicamente; el nitrato de celulosa se sintetizó accidentalmente en 1839 por Cf. F. Schönbein.
1877	H. Chardonnet describe un método para hilar soluciones de nitrato de celulosa en seda de *Chardonnet*, la primera fibra sintética.
1909	L. H. Baekeland crea la **baquelita**, el primer plástico completamente sintético; es un copolímero obtenido a partir de fenol y formaldehído. La investigación se inicia en 1904 y en 1909 se introduce la baquelita comercialmente.
1926	H. Staudinger trabaja desde 1922 con polímeros. En 1926 los propone como "macromoléculas de cadenas lineales obtenidas por interacción química de unidades más pequeñas (que se repiten cientos o miles de veces) y no por simple agregación química". Propone las fórmulas del poliestireno y el polioximetileno. En 1953 recibe el premio Nobel de Química por "su contribución al desarrollo de polímeros".
1920-32	En los laboratorios BASF se sintetizan el **poliestireno** y el cloruro de **polivinilo**. El polivinilo se sintetiza por primera vez en 1872 por Baumann aunque la polimerización se debe a I. Ostromislenski. En 1939 se inicia la producción a escala industrial.
1934	W. H. Carothers, en los laboratorios DuPont, sintetiza y desarrolla aplicaciones para el ***nylon*** (polímero del grupo de poliamidas sintetizado a partir de hexametilendiamina y ácido adipíco) más fino pero más fuerte y elástico que la seda. El *nylon* es la primera fibra sintética polimérica que en 1938 se produce comercialmente. También desarrollo otros polímeros como neoprenos y poliésteres.
1933	R. Gibson y E. Fawcett, en los laboratorios ICI, sintetizan el **polietileno**, que en 1898, por casualidad lo preparó H von Pechmann. Se introducen por distintas empresas otros polímeros acrílicos.
1937	O. Bayer (de IGFarben) desarrolla a partir de uretano e isocianato el **poliuretano**, cuya producción industrial se inicia en 1940.
1938	R. J. Plunkett, en DuPont, sintetiza el **politetrafluoretileno** (PTFE), popularmente conocido como teflón, y parecido al PVC.
1940	E. Rochow descubre el proceso de obtención de la **metilsilicona**. La silicona básica utilizada en medicina es el polidimetilsiloxano.
1941	Una compañía inglesa describe el **tereftalato de polietileno** (PET), también llamado ***dacron***, que no se comercializará hasta los años 70.
1954	N. Higgins, de DuPont, patenta el proceso para la producción de **ácido poliglicólico** (PGA) pero en la patente no se menciona ninguna aplicación médica.
1953-1954	K. Ziegel desarrolla el **polietileno** utilizando catalizadores organometálicos. A G. Natta, aunque no es el primero en sintetizar el **polipropileno**, lo hace con el catalizador de Ziegel, determina su estructura y propiedades. Su comercialización se inicia en 1957. En 1963 reciben el premio Nobel de Química por "sus descubrimientos en el área de la química y la tecnología de los polímeros".
1963	E. Schmitt y R. Polistina registran la patente para la formación de suturas derivadas del ácido poliglicólico. Se introduce en el mercado siete años después sustituyendo a las suturas de colágeno que se utilizan hasta entonces. Es la primera sutura sintética reabsorbible, que se degrada lentamente de forma controlada en el cuerpo humano.
1975	R. Langer y M. J. Folkman utilizan polímeros para liberar sustancias químicas que bloquean la formación de vasos sanguíneos, sugiriendo así un nuevo método para combatir el cáncer. Dichos estudios establecieron también la viabilidad de una liberación controlada de macromoléculas.

entorno y por tanto de la degradación. En general, el deterioro o envejecimiento de los polímeros se atribuye al hecho de que la mayor parte no se encuentran en equilibrio termodinámico, de manera que tienen tendencia a modificar su tamaño molecular durante el envejecimiento. El mecanismo por el cual transcurre el proceso de degradación de los polímeros implica la participación de diferentes tipos de reacciones químicas: hidrólisis de poliamidas y poliésteres, oxidación-reducción, descarboxilación y reducción de dobles enlaces, y las que implican la participación de radicales libres. Todas estas reacciones, junto con procesos catalizados enzimáticamente, pueden degradar el polímero mediante un mecanismo de rotura al azar o por despolimerización de las cadenas constituyentes del mismo. El proceso de biodegradación conlleva la hidrólisis del polímero, la actividad fagocítica de macrófagos y la actividad lítica de células gigantes de respuesta a cuerpo extraño.

La caracterización de diferentes parámetros físicos y químicos del polímero es necesaria para poder evaluar la respuesta tisular al implante y el tipo de interfase creada. Propiedades de interés general son la hidrofobicidad y la carga iónica de la superficie del implante; estas propiedades pueden verse modificadas por la formación de copolímeros o por la variación de la composición de los mismos. El tamaño molecular es otro parámetro que influye sobre la respuesta tisular a los diferentes implantes poliméricos. En general, la menor masa molecular de un polímero o plástico le hace ser menos tóxico para los tejidos. La presencia de monómero libre es quizás la principal causa de toxicidad de este tipo de implantes. Esto puede ser debido a una polimerización incompleta, degradación del polímero o polimerización “in situ”.

Las **aplicaciones biomédicas de los polímeros** se pueden clasificar atendiendo a la función que desempeña el polímero en cuestión (28). Una de las aplicaciones biomédicas más importantes de los polímeros es su utilización como **suturas**. Entre los diferentes tipos de polímeros utilizados para este fin cabe destacar: el *nylon*, el polipropileno, el *dacron*, los poliésteres y el ácido poliglicólico. Una alternativa a las suturas es la utilización de **adhesivos tisulares**, que promueven la unión de los tejidos: se han utilizado diferentes tipos de cianoacrilatos, debido a su capacidad de polimerizar en contacto con los tejidos, formando una membrana polimérica que queda adherida; se han empleado como posibles adhesivos titulares polímeros biodegradables y agentes hemostáticos.

Algunos fármacos no pueden ser administrados de forma efectiva por las vías tradicionales (intramuscular, subcutánea o endovenosa) y, por otro lado, el fármaco es más efectivo si se administra de forma localizada y controlando su liberación en el lugar donde debe ejercer su acción. Los polímeros también son materiales ideales para el transporte y **liberación de drogas** (fármacos) porque son capaces de incorporar grandes cantidades y liberarlos lentamente. El polímero más utilizado para este fin ha sido la silicona, la cual es capaz de transportar, entre otros, benzocaína, testosterona y difosfato de cloroquina (antimalaria). También se han utilizado hidrogeles [por ejemplo, polihidroximetil-metacrilato (HEMA) o butilmetacrilato] y polímeros reabsorbibles (copolímeros poliglicólico/poliláctico). La elaboración de dispositivos que incorporan fármacos en una matriz de naturaleza bioabsorbible, la liberación y consiguiente disponibilidad de dicho fármaco está determinada por la velocidad con que se degrada el polímero que la contiene. La inmovilización de enzimas sobre soportes poliméricos es otro tipo de transporte de fármacos. Así, por ejemplo, se ha inmovilizado la L-asparaginasa, usada en el tratamiento de la leucemia linfática aguda utilizando como substrato el *dacron*, una fibra de poliester. Un “polímero transportador” debe exhibir ciertas propiedades como: 1) ser soluble, fácil de sintetizar y con una masa molecular precisa, 2) debe contener sitios de unión y liberación del fármaco, o la posibilidad de incorporar residuos de unión, 3) ser compatible con el entorno biológico, no tóxico, no antigénico y no alterar propiedades de dicho entorno, 4) el polímero, por sus propiedades físico-químicas intrínsecas o por la incorporación de residuos específicos, debe ser reconocido o dirigirse a un tipo predeterminado de células y, 5) debe ser biodegradable o poder ser eliminado por el organismo después de realizada su función.

Las **membranas de diálisis** deben ser capaces de realizar la función de un riñón normal; están constituidas por membranas semipermeables elaboradas con diferentes tipos de polímeros (celulosa, celofanes y polietilenglicol-metacrilato). Presentan unos requerimientos muy estrictos ya que estos sistemas artificiales

de filtración deben ser capaces de eliminar urea a una velocidad similar a la fisiológica del riñón normal. Los polímeros también se utilizan como **sistemas de oxigenación** sanguínea y deben ser capaces de transferir O_2 y CO_2 a la velocidad requerida por el cuerpo humano. Dos polímeros, el politetrafluoroetileno y la silicona, no sólo tienen una alta permeabilidad y velocidad de difusión de O_2 y CO_2, sino que, además, son materiales que presentan muy buena compatibilidad sanguínea, por lo que han sido ampliamente utilizados para este fin. Otra de las aplicaciones de los polímeros es la fabricación de lentes de contacto, para lo que se emplean hidrogeles hidrofílicos.

En ciertas patologías vasculares como en la aterosclerosis, los vasos se ocluyen disminuyendo el flujo sanguíneo. Una solución es recurrir a la sustitución de la zona dañada con vasos autólogos, por ejemplo con las arterias mamarias, pero en casos de traumas vasculares extensos o cuando los vasos no reúnan las condiciones requeridas, se debe recurrir a la utilización de los polímeros sintéticos. Polímeros como el ePTFE (politetrafluoretileno expandido, no biodegradable, con superficie luminar electronegativa y antitrombótica) y el *dacron* se utilizan desde los años 50 como sistemas tubulares para reemplazar vasos, siendo efectivos cuando se requiere la sustitución de vasos de diámetro grande en los que el flujo sanguíneo es elevado. El problema de estos polímeros cuando se destinan a la fabricación de prótesis vasculares es que, cuando se implantan en humanos, no promueven la formación de una capa de células endoteliales en el lumen de los vasos, lo que conduce a la unión de plaquetas y formación de una capa de fibrina que puede producir una trombosis. Por ello, los fallos en las prótesis vasculares para restaurar vasos de pequeño (< 5mm) y mediano (6-8 mm) calibre de arterias musculares son frecuentes por problemas de trombosis o proliferación de la capa mioíntima, posiblemente debidos a la baja capacidad de adhesión celular de la superficie de los polímeros (29). Numerosos trabajos de investigación van dirigidos a la búsqueda de polímeros modificando su superficie, y por ejemplo, si el polímero está en contacto con la sangre, incrementar su biocompatibilidad y reducir procesos no deseados, como la hemolisis o formación de trombos, debida a la formación de depósitos en la superficie del dispositivo. Para ello se han contemplado distintas variaciones metodológicas, como el recubrimiento del lumen del vaso de ePTFE o de *dacron* con células endoteliales, la utilización de proteínas de adhesión (fibronectina, vitronectina y colágeno) para facilitar la adhesión de las células de endotelio, la incorporación de sitios activos para la unión (por tratamiento químico que generen grupos hidroxilo y carboxilo), la unión de proteínas, como albúmina o anticoagulantes, y otras posibilidades (30-32).

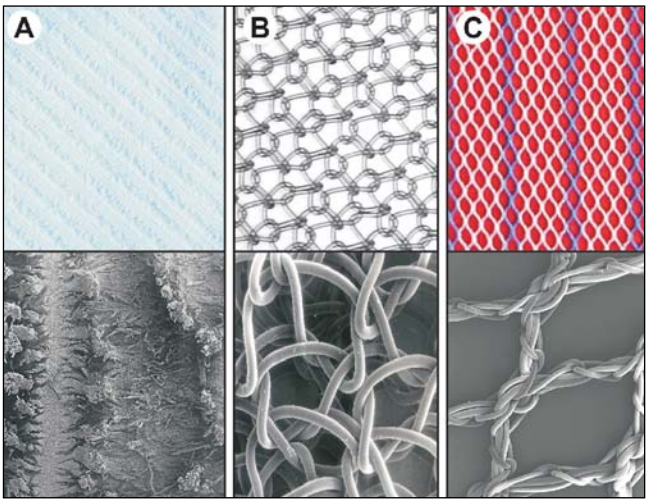

Figura 9. Mallas utilizadas en la reparación y estabilización de hernias producidas en la pared abdominal. (A) Malla *Dual-mesh* de politetrafluoretileno (PTFE), (B) malla *SURGIPRO* de polipropileno, y (C) malla ULTRAPRO de polipropileno y poliglecaprona-25. En la parte superior se muestra la estructura macroscópica de las mallas; en la inferior, su ultraestructura visualizada por microscopía electrónica de barrido de superficie (x20). (Fotografías cedidas por el Dr. J.M. Bellón del grupo de investigación traslacional en Biomateriales e Ingeniería Tisular. Universidad de Alcalá de Henarés, Madrid).

La reparación de defectos de la pared abdominal (hernias) es una de las intervenciones quirúrgicas más frecuentes en cirugía general; la colocación de un biomaterial de sustitución y/o refuerzo es aconsejable para evitar recidivas. En estos procesos de reparación se utilizan polímeros, preparados bajo la forma de mallas multifilamento. En la Figura 9 se muestra el aspecto tres tipos de mallas (*Dual-mesh* de PTFE, *SURGIPRO* de polipropileno y *ULTRAPRO* de propileno y poliglecopona-25, que es parcialmente reabsorbible), y su ultraestructura por microscopía de barrido de superficie.

Un ejemplo donde se combina la utilización de diferentes tipos de biomateriales reside en la práctica de la Odontología, para la que se utilizaron biomate-

riales ya desde las civilizaciones antiguas. La necesidad de desarrollo de sistemas clínicamente funcionales y longevos para la cavidad oral se debe al impacto de los problemas asociados con la reparación, sustitución, fijación o refuerzo de piezas dentales, correcciones de maloclusiones, pérdida de hueso, la regeneración de las uniones pieza dental-encía, etc (33). Se utilizan metales y aleaciones, cerámicas, polímeros sintéticos, biopolímeros naturales y materiales compuestos (34,35). En la Figura 10 se muestra una prótesis parcial de coronas dentales (A) y otra removible preparada con resina acrílica y metal (B) así como la restitución de piezas dentales por implantación de clavos de titanio (C) y, una vez integrados en el tejido óseo, la colocación de las coronas de porcelana (D). La corrección de defectos óseos en la cresta alveolar mandibular, que dificulta la colocación de los implantes dentales, se puede realizar mediante una reconstrucción quirúrgica con injertos de hueso autólogo de la mandíbula o mediante membranas poliméricas. También se utilizan membranas de diferentes tipos de polímeros (por ejemplo, PTFE) o membranas de colágeno para la regeneración de la unión pieza dental-encía.

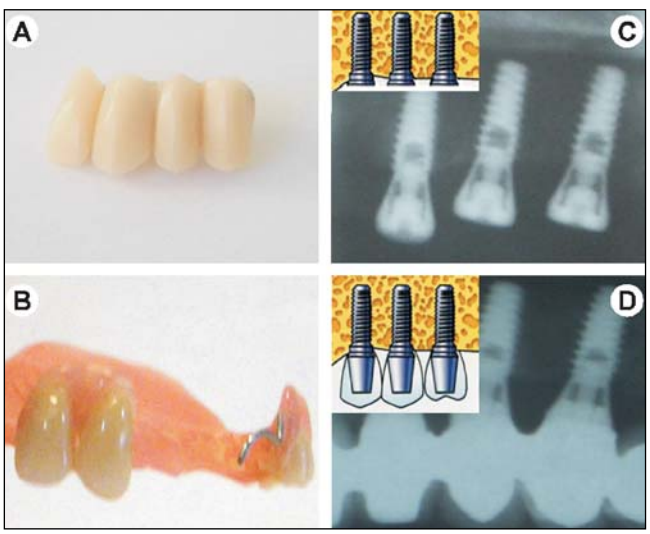

Figura 10. Algunos dispositivos utilizados en odontología. (A) Prótesis parcial de coronas dentales de naturaleza cerámica y (B) prótesis no fija de resina acrílica y metal. (C) Restauración de zonas donde se han perdido piezas dentales por implantación de "clavos" de titanio; las radiografías muestran la zona tratada (C) una vez implantado el biomaterial de titanio y (D) después de la osteointegración del biomaterial en el maxilar y colocación de las coronas de cerámica. En (C) y (D) se incluye un esquema de la disposición de los implantes en el hueso.

MATERIALES DE ORIGEN BIOLÓGICO

Existe un amplio conjunto de productos naturales que pueden ser utilizados como biomateriales; sin embargo, presentan el inconveniente de la potencial inducción de una respuesta inmunológica y consiguiente proceso de rechazo, que puede minimizarse llevando a cabo una preparación previa del material. La mayor parte de estos biomateriales proceden del tejido conjuntivo que en el organismo forma los tendones, los huesos, la piel, los ligamentos y diversas membranas.

El componente mayoritario del tejido conjuntivo utilizado como biomaterial, es **el colágeno**, proteína que puede formar fibras y otras estructuras como redes (36). El colágeno confiere fuerza tensil a los tendones; a la piel le da resistencia, elasticidad y flexibilidad; la matriz de colágeno con cristales de fosfato cálcico constituye un soporte rígido, el hueso; el colágeno con una matriz de proteoglicanos confiere al cartílago sus características propiedades mecánicas. ¿Qué propiedades del colágeno favorecen su utilización como biomaterial? Por un lado sus características mecánicas, como su elevada fuerza tensil, extensibilidad, la formación de agregados moleculares, la retención de agua y la posibilidad de formación de geles. De sus características químicas se pueden resaltar su capacidad para formar enlaces de entrecruzamiento, la degradación por colagenasas, la reabsorción tisular, la semipermeabilidad y la capacidad para interaccionar con diversas moléculas. No menos importantes, además fundamentales, son sus características biológicas: antigenicidad reducida (por entrecruzamiento), favorece la adhesión celular, interacciona con plaquetas y produce la activación de los componentes del sistema de coagulación sanguínea (37). Por otro lado, algunas de las propiedades del colágeno se pueden regular, lo que a su vez controla su biocompatibilidad, por tratamiento con agentes de entrecruzamiento, como el glutaraldehído y el formaldehído.

Las aplicaciones del colágeno como biomaterial son muy variadas (38,39). En forma de membranas o películas se utiliza como sustitutivo de la córnea, en membranas para hemodiálisis, en membranas de oxigenación, en piel artificial y en reparación de hernias. En forma de esponja se utiliza en el tratamiento de lesiones de la piel, en la sustitución de huesos y cartíla-

gos, en tampones quirúrgicos y contraceptivos vaginales. Como disoluciones o geles se usa como transportador de drogas y fármacos o como inyectable en cirugía plástica y, en forma de fibras, como material de sutura, componente artificial de vasos sanguíneos, componentes de válvulas cardíacas y como agente hemostático.

Un ejemplo relevante de la utilización de materiales biológicos es la manufactura de válvulas cardiacas protésicas en las que hay que tener en cuenta que el sistema de apertura y cierre natural de las válvulas hace que estén sometidas a un gran estrés. Existen dos clases de válvulas protésicas para reemplazar una válvula humana: las mecánicas, en cuya fabricación no se incluye el uso de material biológico, y las biológicas, también denominadas *bioprótesis*, de origen animal o humano. Las válvulas mecánicas son biocompatibles, con una capacidad funcional elevada, y son duraderas; sin embargo, están sujetas a complicaciones, como la formación de trombos, que se puede evitar con una terapia anticoagulante. Al principio de la década de los 60 se inició el desarrollo de las válvulas fabricadas con tejidos biológicos con el fin de obtener una válvula de características más fisiológicas, menos trombogénica y que evitara la administración de agentes anticoagulantes. A lo largo de muchos años, y con vistas a conseguir dispositivos más perdurables, se fueron modificando las condiciones de conservación, tratamientos de esterilización y estabilización del tejido biológico. De hecho, existe una amplia gama de válvulas biológicas de diferente origen y tipo de montaje utilizado en su fabricación. La válvula Carpentier-Edwards se describió con mayor biocompatibilidad que las existentes en ese momento, ya que para el proceso de fijación y esterilización de dicha válvula porcina se empleó glutaraldehído, que entrecruza, forma uniones covalentes entre las fibras de colágeno, incrementando su estabilidad química y enzimática, y disminuyendo su antigenicidad (40). Tras este tratamiento, las válvulas se montaban en un anillo semiflexible y con brazos flexibles de polipropileno. Las válvulas de *pericardio bovino* empiezan a utilizarse a mediados de la década de 1970. La durabilidad de este material se incrementa por el proceso de fijación (tratamiento con glutaraldehído) y las válvulas se diseñan adaptándolas y suturándolas sobre una arandela de soporte (anillo de *dacron*), lo que mejora su hemodinámica. Un ejemplo de una válvula de pericardio bovino se muestra en la Figura 11. Aunque un tipo similar de bioprótesis se implantan en la actualidad, los estudios para alargar la vida de este tipo de prótesis, para mejorar la calidad del tejido y para reducir la calcificación no se han abandonado. Hoy en día se ensayan diferentes tratamientos con agentes de entrecruzamiento distintos del glutaraldehído (41) para reducir la calcificación de las válvulas así como se están buscando otros tejidos animales (42,43) que aseguren la disponibilidad del suficiente material biológico que de cuenta de las necesidades en esta práctica de la Medicina.

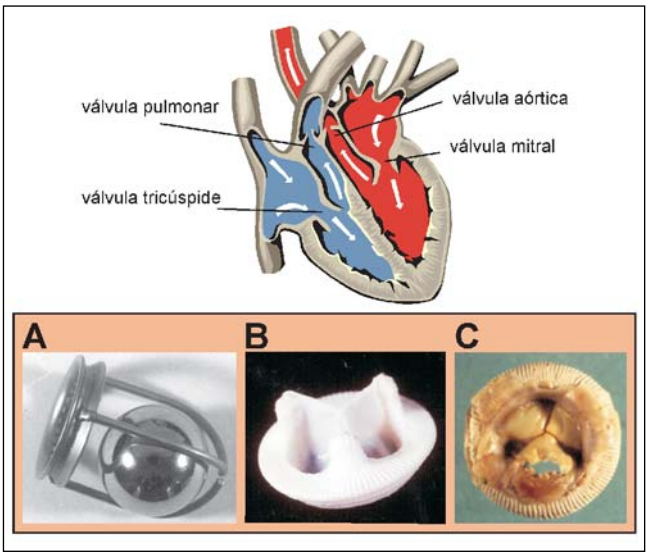

Figura 11. Válvulas cardíacas protésicas mecánicas y de material biológico. En la parte superior de la figura se representa esquemáticamente la posición de las válvulas en el corazón. (A) Válvula Starr metálica, (B) válvula mitral biológica, y (C) aspecto de una válvula de pericardio bovino calcificada. (Fotografías cedidas por el Dr. E. Jorge Herrero del Hospital Universitario Puerta de Hierro de Madrid).

En cirugía plástica se utilizan las inyecciones de colágeno como tratamiento para corregir imperfecciones, para disimular las arrugas, disimular las cicatrices y las líneas faciales (por ejemplo, para definir el borde de los labios o para disminuir los pliegues nasolabiales) (44). Normalmente el colágeno se obtiene y purifica de tejidos de origen bovino (45). Por diferentes tratamientos, reacciones químicas que producen el entrecruzamiento del colágeno, se consigue disminuir la antigenicidad del colágeno e incrementar su vida media en el tejido. Se inyecta bajo la piel teóricamente para “reemplazar el colágeno natural del cuerpo que se ha perdido”; en realidad, lo que sucede es que

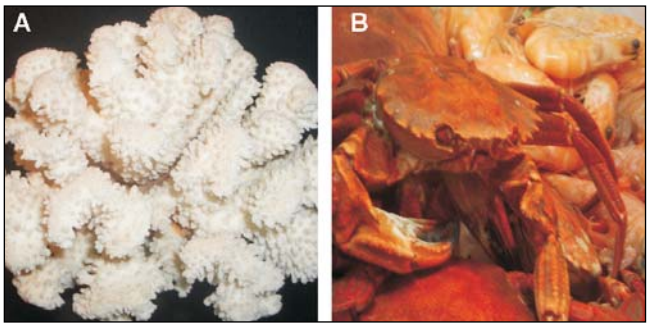

Figura 12. Materiales biológicos como fuente de biomateriales. (A) Coral y (B) exoesqueleto de crustáceos.

con la edad, el colágeno de la piel cambia por un aumento en su entrecruzamiento natural lo que se traduce en una disminución de sus propiedades elásticas. Tras la implantación del colágeno se puede desarrollar un proceso de rechazo y el colágeno implantado con el tiempo llega a degradarse.

Otras proteínas del tejido conectivo, como por ejemplo la fibronectina se utilizan como biomateriales, aunque de forma esporádica (46). En realidad, se han utilizado para el recubrimiento de prótesis para mejorar la adhesión celular, como se ha comentado en el caso de la sustitución de vasos (32). Algunas secuencias adhesivas activas de la fironectina y de otras proteínas de la matriz extracelular, como -Arg-Gly-Asp-(-RGD-), se enlazan a distintos tipos de materiales, en general los poliméricos, para mejorar sus propiedades (47). Por otro lado, los proteoglicanos se utilizan en la preparación de biomateriales tromborresistentes. También se han desarrollado otros materiales compuestos, con proteínas de la matriz extracelular y distintos tipos de materiales (48).

Para la recuperación de defectos óseos está en estudio el uso de cerámicas de origen natural, como las porosas reabsorbibles derivadas de corales químicamente tratados, que proporcionan una matriz tridimensional con una arquitectura semejante a la del hueso (49). Se preparan con una capa de hidroxiapatita que controla el proceso de reabsorción del implante. Dichos materiales permiten el crecimiento vascular, la diferenciación de células osteoprogenitoras, y la remodelación y reabsorción concomitante a la formación de nuevo hueso. En la Figura 12 se muestran dos tipos de materiales a partir de los que se pueden obtener biomateriales de origen natural, el coral y los crustáceos.

Dentro de los polisacáridos naturales, la celulosa y sus derivados se han utilizado, por ejemplo, en la fabricación de suturas y de membranas para el riñón bioartificial, y como sistema de liberación de drogas, etc (50). La heparina, por su propiedad anticoagulante y antitrombogénica, se utiliza en la preparación de biomateriales tromborresistentes. Los alginatos (copolímeros de ácido D-manurónico y ácido D-glucurónico) se utilizan en el tratamiento de quemaduras, en sistema de liberación de fármacos y algunos alginatos poco inmunógenos pueden utilizarse como matriz para un páncreas bioartificial (51,52)**.** El ácido hialurónico, un mucopolisacárido natural con residuos de ácido D-glucurónico y N-acetil-D-glucosamina, se utiliza como relleno facial y, en combinación con otros polímeros sintéticos, como barrera química reabsorbible en la reparación de defectos de la pared abdominal (27,53). La quitina, polisacárido obtenido del exoesqueleto de insectos, del caparazón de crustáceos y moluscos y de otros seres vivos, es un compuesto natural que se ha utilizado en la industria farmacéutica, de alimentos y cosmética. El quitosán es un polisacárido b(1-4) copolimérico de D-glucosamina y N-acetilglucosamina que deriva de la quitina; fue descubierto por Rouget en 1859 al tratar quitina con una solución caliente de hidróxido potásico, obteniendo un producto soluble en ácidos orgánicos. El quitosán, en el campo de los biomateriales, se ha ensayado, entre otras aplicaciones, para membranas de hemodiálisis, en suturas biodegradables, en sustitutos artificiales de la piel, como agente cicatrizante en quemaduras, en sistemas de liberación de fármacos, y para el transporte de agentes anticancerígenos, etc (52).

INGENIERÍA TISULAR

En los tejidos, las células están embebidas en la matriz extracelular, por lo que otra estrategia que también se ha considerado es la utilización de implantes biocompatibles compuestos por moléculas integrantes de esta matriz en las que se siembran células. De este modo, el medio ambiente es el adecuado para el correcto funcionamiento celular y tisular. En ello se fundamenta la Ingeniería tisular, área científica interdisciplinar que, para reparar, reemplazar, mantener o mejorar la función particular de un órgano o tejido, crea un entorno extracelular en el que se incorporan células. En este caso se pretende prevenir la respuesta inmuno-

lógica (inflamación y/o rechazo) y diseñar sustratos particulares que permitan la supervivencia, desarrollo y diferenciación celular, lo que potencialmente incrementaría la calidad del tejido a transplantar. La escasez de órganos disponibles para transplantes hizo que se desarrollase una nueva disciplina que ya ha comenzado a dar sus primeros frutos. Es una alternativa al transplante tradicional de órganos, cuando no sea posible realizarlo por la falta de un donante o cuando el riesgo de rechazo el órgano sea alto.

Hace unos años se pensaba que los tejidos u órganos humanos sólo podrían reemplazarse por transplantes de donantes o, ante la escasez de donaciones, por órganos de animales o por piezas artificiales hechas de plástico, metal y circuitos integrados. Parecía una utopía hablar de la construcción de órganos bioartificiales, híbridos de células vivas con polímeros naturales o artificiales. Por ahora, eso se ha hecho realidad en algunos casos gracias a la ingeniería tisular, que también se conoce como medicina regenerativa. El término Ingeniería tisular se acuñó en 1987 (54). Se ha descrito como un nuevo campo de investigación, de rápido desarrollo, cuyo objetivo es la fabricación de tejidos (55,56) o como la **"***Ciencia del diseño y fabricación de nuevos tejidos para el restablecimiento funcional de órganos alterados y la sustitución de estructuras dañadas por traumatismos o enfermedades"*. El punto básico de esta definición es la utilización de células vivas cultivadas en el laboratorio, y que podrían ser modificadas genéticamente, que se siembran en una matriz natural como colágeno (simulando el entorno de las células en los tejidos) o cualquier otro tipo de soporte o estructura tridimensional que imite la estructura de un órgano (Figura 13). El punto de partida de la Ingeniería tisular se puede fijar en los estudios pioneros de J. Vacanti que concibió la idea de dotar a las células de un andamio, armazón o matriz de soporte para que pudieran crecer y, en último término, formar un tejido (57). Como antecedentes se pueden citar los trabajos de encapsulación de células de islotes de Langerhans en membranas semipermeables y su implantación en pacientes diabéticos para tratar de controlar los niveles de glucosa (58) y el diseño de un implante para regenerar la dermis de pacientes con quemaduras constituido por colágeno y glicosaminoglicanos (59). En 1986 R. Langer y J. Vacanti demuestran que las células hepáticas desarrolladas en una estructura plástica pueden funcionar correctamente tras su transplante en animales y también se describe la formación de vasos sanguíneos a partir de células endoteliales, musculares y firoblastos crecidas sobre una malla de *dacron* impregnada con colágeno (60).

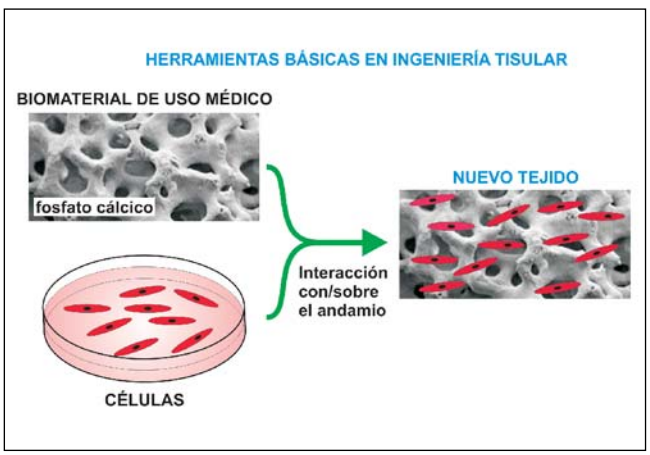

Figura 13. Herramientas básicas para la formación de tejidos: soportes (biomateriales) y células.

Los soportes se construyen con materiales cuya naturaleza está acorde con la función de la estructura del órgano o tejido donde se vayan a implantar. Aunque los polímeros sintéticos son los que más se emplean hoy en día, también, según el uso, se fabrican soportes metálicos, de cerámicas, de polímeros naturales (colágeno, alginatos y quitosán) y materiales compuestos (61). La forma es variable, desde sistemas cerrados para encapsular el tejido aislándolo del sistema inmunológico, a otros abiertos estableciendo relaciones con el organismo receptor.

En todos los casos, estos materiales tienen que cumplir la serie de requisitos ya que, como tales, son biomateriales: ser compatibles con el organismo receptor, es decir, no generar rechazo ni daños, tener una determinada vida media para desarrollar su tarea y aportar las prestaciones necesarias para realizar bien la función a la que van destinados. Las prótesis que reemplazan parte de un órgano pueden ser permanentes mientras que, en otros casos, la duración puede ser limitada al tiempo necesario para realizar su función.

Para generar un nuevo tejido no sólo se deben tener en consideración las características físico-químicas del material y su biocompatibilidad; también hay que te-

ner en cuenta la fuente o el tejido que se utilice para obtener las células, que deben ser competentes fisiológicamente y seguras. En un tejido bioartificial las células individuales o los agregados de células que se utilicen deben mantener su funcionalidad original. Sin embargo, es difícil preservar la identidad funcional celular cuando las células se emplazan en condiciones ambientales o en un entorno diferente al de su sitio nativo. El entorno lo proporciona el biomaterial o soporte que condiciona la función celular y no todos son capaces de generar una interfase tejido/material no dañina para las células que incluye y para el tejido receptor. Inicialmente el interés por el desarrollo de tejidos se centró en aquellos preferentemente relacionados con funciones mecánicas, como la piel, hueso o cartílago, que son distintos y *a priori* más sencillos, de aquellos en los que están implicados sofisticados sistemas celulares que rigen las funciones metabólicas complejas y en los que coexisten diversos tipos celulares.

En los últimos años, y teniendo en cuenta los avances en numerosos aspectos relacionados con el conocimiento del comportamiento de las células y su potencial manipulación, se ha ampliado el abanico de estrategias terapéuticas frente a un problema concreto. Una de las estrategias consiste en sembrar, en el tejido u órgano dañado, células sanas procedentes del propio paciente, que se han cultivado y propagado *in vitro* en el laboratorio. Además, esas células pueden modificarse para que produzcan alguna molécula necesaria para el organismo, lo que supone combinar la medicina regenerativa con la terapia génica. También se pueden emplear células madre o troncales, células indiferenciadas con alta capacidad proliferativa, a partir de las cuales pueden obtenerse o derivar células diferenciadas, específicas de un tejido. Uno de los grandes obstáculos para el uso de este tipo de células es el desconocimiento sobre los mecanismos y factores implicados en la diferenciación celular, aspectos que la investigación actual trata de conocer en profundidad.

Mientras el "andamio" aporta la estructura o consistencia al órgano, las células empiezan a multiplicarse en el soporte si reciben las señales químicas que favorecen su crecimiento. Las células proliferan y a la vez se organizan adaptándose a la forma del armazón que, a su vez, imita la estructura del órgano diana. Estos soportes se construyen con moléculas permeables para permitir el paso del oxígeno y de los nutrientes necesarios para el crecimiento de las células. En el caso de un sistema biodegradable, la degradación del soporte debe ir asociada a la integración de las células en el órgano de forma concomitante a su regeneración.

Las aplicaciones de la Ingeniería de tejidos son variadas. Ejemplos con aplicaciones clínicas se centran en la regeneración de cartílago y en la utilización de piel bioartificial, tratamientos que cuentan con el visto bueno de la Administración de Drogas y Medicamentos de Estados Unidos, y ya se han incorporado a la práctica médica. Otros tejidos, como córneas, huesos, arterias, válvulas coronarias, varias clases de mucosas, hígado, riñón y páncreas bioartificial, se encuentran en fases de experimentación bastante avanzadas y se espera su incorporación a la clínica en los próximos años (62).

La piel artificial: equivalente dermo-epidérmico

Desde hace más de dos décadas se están desarrollando estrategias que permitan reponer la piel dañada accidentalmente o aquella que presente anormalidades, como la de los pacientes con *epidermolisis bullosa* en los que, por un defecto genético, se produce la separación de la dermis y la epidermis con la consiguiente formación de ampollas. La piel, órgano altamente especializado, es una barrera entre el organismo y su entorno que le protege de factores externos nocivos (microorganismos y toxinas) y mantiene el sistema interno intacto, previniendo la deshidratación. Está formada por dos compartimentos, el superficial o epidermis y el subyacente o dermis. La epidermis tiene una gran capacidad regenerativa: es un epitelio estratificado y queratinizado en el que las células epiteliales o queratinocitos se disponen de forma ordenada, dependiendo del grado de diferenciación. La dermis, tejido conectivo de soporte, se compone principalmente de fibras de colágeno y elásticas donde están embebidos los fibroblastos.

La reparación de las zonas dañadas se puede conseguir, en función de la extensión de la zona a tratar, mediante autoinjertos (movilización quirúrgica de piel desde una zona sana a la zona dañada). Pero si la

superficie de la zona corporal que debe ser restaurada es extensa y las zonas sanas reducidas, como en el caso de los grandes quemados, se deben buscar otras alternativas ya que de ello depende la supervivencia del paciente (63). El empleo de sustitutos cutáneos consistentes en dos o tres láminas de queratinocitos transplantados a pacientes con quemaduras se describió ya en 1981 (64), pero eran frágiles y la formación de la unión dermo-epidérmica era lenta. Otro sustituto dérmico aplicado en el caso de grandes quemaduras es *Integra*, compuesto por colágeno bovino, condroitín sulfato y una membrana de silicona que funciona como una barrera temporal (65). Los sustitutos comerciales disponibles para el tratamiento de lesiones cutáneas son: *Dermagraft* y *TransCyte* (de Advance Tissue Science), *Apligraft* (de Organogenesis) y *Biomembrane/Biobrane-L* (Bertek Pharamceuticals).

Hoy en día el cultivo piel en el laboratorio es una realidad (63)**;** a partir de una biopsia de 1-2 cm^2, y en un período de 2-3 semanas, se puede llegar a generar casi dos metros cuadrados de piel. En la Figura 14 se representa la fabricación de la piel artificial cultivada o también denominada piel biotecnológica. A partir de la biopsia de piel de un paciente se obtienen, cultivan y propagan fibroblastos y queratinocitos. Los fibroblastos se siembran sobre un soporte, gel de colágeno o de fibrina, y sobre esta capa se siembran los queratinocitos, obteniéndose el equivalente dermo-epidérmico, fácilmente manipulable, estable y que protege a la zona dañada frente a infecciones y de la pérdida de fluidos. Además de para el tratamiento de quemados, esta piel se utiliza en otras aplicaciones, como el tratamiento de úlceras crónicas típicas de los pacientes diabéticos o el tratamiento de *nevus* gigantes**,** grandes lunares que hacen a las personas que los tienen más propensos a desarrollar cáncer de piel.

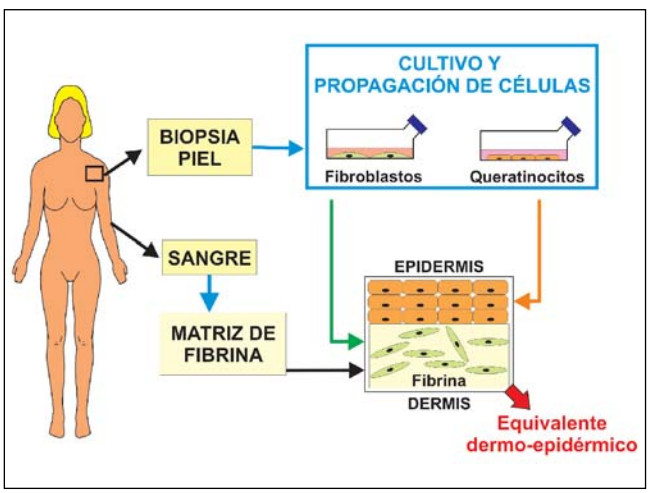

Figura 14. Obtención de los equivalentes dermo-epidérmicos o piel bioartificial.

A pesar de los progresos alcanzados en este campo, la regeneración de la piel manteniendo su estructura y funcionalidad, continúa siendo uno de los temas de investigación actual en el campo de la Ingeniería tisular (66). Así, uno de los aspectos todavía en estudio es intentar soslayar los problemas derivados de la falta de integridad de la piel cultivada, o la existencia de un lecho receptor muy dañado y poco vascularizado. En estos casos no se asegura el suministro adecuado de nutrientes y oxígeno al epitelio por lo que la viabilidad de la piel transplantada está comprometida. Diversos grupos de investigación tratan de reactivar el proceso de reparación cutánea utilizando una terapia génica pro-angiogénica que mejore la calidad del lecho sobre el que se deposita el injerto (67). La técnica trata de perfeccionarse aún más para conseguir la regeneración del pelo e impedir la pérdida de color en la zona transplantada. Algunos problemas de la piel transplantada se deben a que en la piel natural existen otros tipos celulares como los melanocitos, encargados de la síntesis de melanina (pigmento de la piel), las células de Langerhans que desempeñan funciones inmunológicas, y las células sensoriales de Merkel.

Carticel: cartílago articular

El **cartílago articular** es una fina capa de tejido firme, resistente y deslizante que cubre el final de los huesos en las articulaciones, y que no está irrigado por vasos sanguíneos. El líquido sinovial baña el cartílago articular, absorbe los impactos y lubrica las articulaciones, permitiendo su movilidad sin fricción ni roce. Esta rodeado por la membrana sinovial, la capsula articular y los ligamentos. Las células del cartílago, llamadas condrocitos, están embebidas en una matriz extracelular, de tipo gelatinoso-esponjoso, compuesta por colágeno de tipo II, ácido hialurónico, condroitín sulfato y agrecano, entre otros componentes. Todas estas moléculas se organizan formando una malla esponjosa con capacidad elástica que lubrica la articulación, disminuye el roce y nutre a los condrocitos.

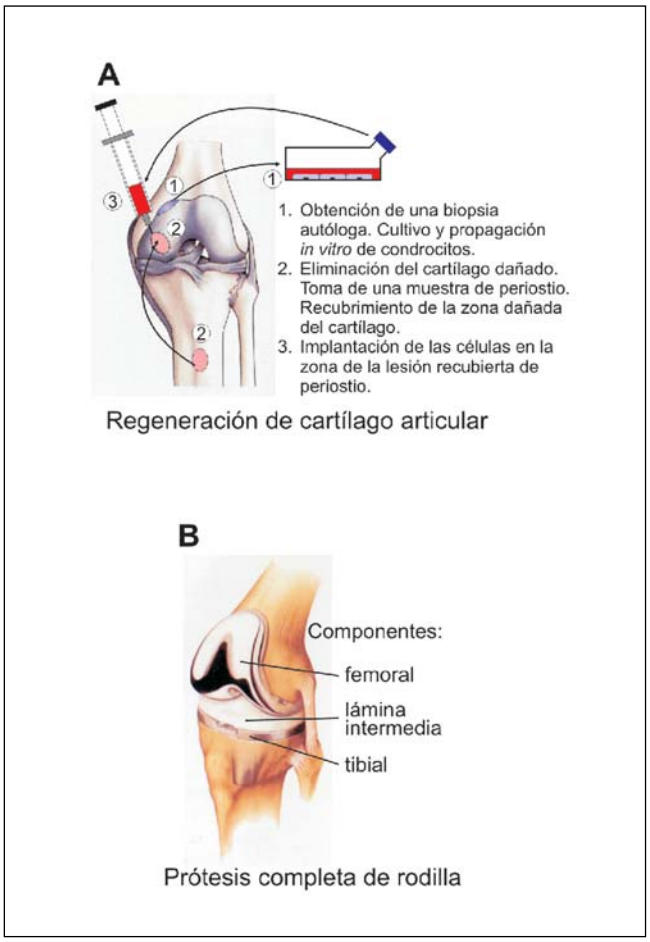

Figura 15. Regeneración de cartílago articular con *Carticel* (A) y prótesis completa de rodilla (B)

Procesos inflamatorios, degenerativos, traumáticos, factores genéticos, junto con la edad y el aumento de peso, son algunas de las causas que rompen el equilibrio del cartílago produciendo su desgaste y la aparición de la artrosis. Y, debido a que no recibe aporte sanguíneo, el cartílago tiene una capacidad de regeneración limitada. Existen diversos procedimientos terapéuticos aplicables, dependiendo del estado de la lesión: entre ellos la inyección de proteoglicanos, la condroabrasión, la condroplastia, el autoinjerto osteocondral y el aloinjerto de bloques de cartílago (68).

Algunas lesiones traumáticas o degenerativas requieren la sustitución de las zonas dañadas por prótesis articulares parciales o totales pero, si la lesión no es muy extensa, se puede recurrir a un implante de condrocitos autólogos. Todo ello está encaminado a obtener resultados satisfactorios y devolver al paciente a su vida activa. En esta área de la medicina regenerativa los métodos de la ingeniería de tejidos constituyen también una forma de terapia real y prometedora (69). El *Carticel*, de Genzyme Tissue Repair, constituye un sistema para regenerar cartílago, cuya utilización fue aprobada en 1997. Como se observa en la Figura 15A, de una zona sana se toma cartílago y se obtienen condrocitos que crecen en una matriz comercial especialmente diseñada. Para que se produzca la regeneración, se limpia la zona dañada, se recubre y sella con periostio y, en esa localización, se transfieren o inyectan las células que se encargarán de que se produzca la regeneración de la zona dañada.

Defectos óseos

La curación de los defectos óseos reviste una gran importancia en el mundo actual, dado el número de daños en las articulaciones y fracturas óseas que se producen por accidentes, en la práctica deportiva, o como consecuencia de la osteoporosis o de tumores. En función del tipo de lesión, en los tratamientos se pueden utilizar autoinjertos, aloinjertos (cuyo éxito dependerá de la forma de almacenamiento del material del donador, de los problemas de infección y de la reacción inmune) y los xenotransplantes, a los que además se pueden sumar los problemas derivados del rechazo inmune a un tejido se otra especie. El hueso está compuesto por una fase mineral (69%, hidroxiapatita, fosfato cálcico, carbonato, etc.), una fase orgánica (22%, de la cual el 90% es colágeno y el resto componentes celulares) y un 9% de agua. Aunque el mejor sustitutivo óseo es el hueso mismo, también se puede recurrir a la reparación de la zona dañada con dispositivos fabricados con biomateriales metálicos, poliméricos o combinaciones de ellos; todo depende del alcance de la lesión. Por ejemplo, las prótesis de rodilla tienen dos componentes metálicos, uno en la parte inferior del fémur y otro en la parte superior de la tibia y, entre ellos, una lámina de naturaleza polimérica que hace las veces de cartílago. La primera prótesis total de rodilla se diseñó en 1947 por Shiers. Las prótesis actuales se basan en los diseños de McKee (1951) y de Charnley (1961) y en el modelo de “rodilla movil” Rotaglide (1988). También, a pesar de sus reconocidas limitaciones, para algunas aplicaciones se han desarrollado, y continúan en estudio algunos biomateriales cerámicos potencialmente útiles para la sustitución ósea, como los cementos fosfocálcicos.

Para facilitar la reparación del tejido óseo se utiliza el *Collagraft*, constituido por hidroxiapatita (60%), fosfato tricálcico (40%), colágeno fibrilar bovino y médula ósea del propio paciente (70). Una terapia atractiva alternativa al reemplazamiento prostético la constituye la regeneración biológica con restauración de la mineralización (71,72). En este caso se utilizan osteoblastos que crecen sobre hidrogeles de polisacáridos que pueden incluir factores de crecimiento y de diferenciación.

Órganos bioartificiales

Además de la generación de tejidos artificiales, los científicos se han planteado un desafío aún mayor, formar órganos completos (neoórganos) por Ingeniería tisular, como por ejemplo, el hígado, el corazón o el páncreas. Esto plantea numerosas dificultades y requiere el conocimiento del comportamiento y repuesta de tipos celulares específicos, así como de los factores y mecanismos reguladores implicados en la diferenciación de las células a un tipo celular concreto. En este sentido, un reto, complejo pero prometedor para la Ingeniería tisular, lo constituye el desarrollo del páncreas bioartificial, o páncreas biohíbrido artificial, que podría potencialmente utilizarse para la cura de la diabetes mellitus tipo I y tipo II (73**).** Para ello se requiere disponer de células β pancreáticas (islotes pancreáticos), viables y productoras de insulina, que liberen insulina de forma estricta según las concentraciones extracelulares de glucosa. Los niveles de glucosa se pueden registrar por un sensor de glucosa implantado subcutáneamente y convertir la información química en una señal electrónica por un sistema microcomputerizado. Además, las células deben estar confinadas en un sistema que las aísle del entorno, una membrana químicamente estable y con una permeabilidad selectiva, que asegure la accesibilidad de nutrientes y oxígeno y, por tanto, la supervivencia de las mismas. Esas membranas artificiales deben protegerlas frente a la respuesta inmune del receptor: no deben ser permeables ni a las inmunoglobulinas ni a las células del sistema inmune.

En las últimas décadas se han elaborado varios prototipos. Dispositivos que contienen los islotes pancreáticos embebidos en una matriz dentro de estructuras de diseño variado, laminares (membranas compuestas de poliacrilonitrilo-polivinilo, acrilatos, acetato de celulosa, politetrafluoretileno, alginatos o polietilenglicol) o microcápsulas (derivados de ácido algínico unidos químicamente a poliaminoácidos) donde los islotes se suspenden en alginato sódico. Al estar separadas las células del entorno donde se implantan por una membrana, el dispositivo ofrece una oportunidad de transplantar tanto islotes humanos como no humanos (de cerdo) sin que se requiera la administración de inmunosupresores en el recipiente del páncreas bioartificial. Aunque todavía se requieran numerosos estudios hasta determinar cúal es el polímero más adecuado y el tamaño de los dispositivos, los estudios son prometedores. Dado el desarrollo de estrategias y manipulación de las células, también se han propuesto otras alternativas para el origen de las células productoras de insulina, como la utilización de células obtenidas por terapia génica de adición que produzcan insulina, o de células de islotes regeneradas *in vitro*, o a partir de células madre pancreáticas.

Otra de las aplicaciones de la Ingeniería tisular que se está considerando es la rehabilitación de la mama tras una mastectomía, utilizando como soportes más prometedores los hidrogeles sintéticos, naturales e híbridos como andamios sobre los cuales se cultivan preadipocitos y células endoteliales microvasculares para obtener un tejido similar al mamario.

Numerosos ejemplos de aplicaciones se pueden seleccionar entre los biomateriales, y los sistemas derivados de la Ingeniería tisular, aunque algunos de ellos se encuentran todavía en fase de experimentación. Resultan prometedores los caminos emprendidos en diversas áreas, para mejorar los que ya están en uso o para subsanar los inconvenientes detectados en las aplicaciones clínicas. Sin duda, la constancia en la investigación amplía el horizonte actual, planteando un futuro realmente sorprendente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Binyamin G, Shafi BM, Mery CM (2006) Biomaterials: a primer for surgeons. *Semin Pediatr Surg*, 15:276-283.

2. Anderson JM (2006) The future of biomedical mate-

rials. *J Mater Sci Mater Med*, 17:1025-1028.

3. Williams DF (1976) Biomaterials and biocompatibility. *Med Prog Technol*, 4:31-42

4. Williams DF (1999) The Williams dictionary of biomaterials. Liverpool, UK. University Press.

5. Hench LL, Ethridge ECE (1982) Biomaterials. An interfacial approach. Biophysics and Bioengineering Series Vol 4. Academic Press. NY

6. Chang Y, Tsai CC, Liang HC, Sung HW (2002) In vivo evaluation of cellular and acellular bovine pericardia fixed with a naturally occurring crosslinking agent (genipin). *Biomaterials*, 23:2447-2457.

7. Murray PE, Garcia Godoy C, Garcia Godoy F (2007) How is the biocompatibilty of dental biomaterials evaluated? *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 12:E258-266.

8. Marques AP, Reis RL, Hunt JA (2002) The biocompatibility of novel starch-based polymers and composites: in vitro studies. *Biomaterials*, 23:1471-1478.

9. Pearce AI, Richards RG, Milz S, Schneider E, Pearce SG (2007) Animal models for implant biomaterial research in bone: a review. *Eur Cell Mater*,13:1-10.

10. Singh R, Dahotre NB (2007) Corrosion degradation and prevention by surface modification of biometallic materials. *J Mater Sci Mater Med.* 18:725-751.

11. Disegi JA, Eschbach L(2000) Stainless steel in bone surgery. *Injury* 31 Suppl 4:2-6.

12. Kokubo T, Kim HM, Kawashita M, Nakamura T (2004) Bioactive metals: preparation and properties. *J Mater Sci Mater Med*,15:99-107.

13. Santavirta S, Takagi M, Gomez-Barrena E, Nevalainen J, Lassus J, Salo J, Konttinen YT (1999) Studies of host response to orthopedic implants and biomaterials. *J Long Term Eff Med Implants*, 9:67-76.

14. Baumann MA (2004) Nickel-titanium: options and challenges. *Dent Clin North Am*, 48:55-67.

15. Scholes SC, Unsworth A (2006) The tribology of metal-on-metal total hip replacements. *Proc Inst Mech Eng*, 220:183-194.

16. Hench LL (1973) Ceramics, glasses, and composites in medicine. *Med Instrum*, 7:136-144.

17. Vallet-Regi M (2006) Revisiting ceramics for medical applications. *Dalton Trans* 44:5211-20

18. Hench LL (1989) Bioceramics and the origin of life. *J Biomed Mater Res*, 23:685-703.

19. Hench LL. (2006) The story of Bioglass. *J Mater Sci Mater Med*, 17:967-978.

20. Jones JR, Tsigkou O, Coates EE, Stevens MM, Polak JM, Hench LL. (2007) Extracellular matrix formation and mineralization on a phosphate-free porous bioactive glass scaffold using primary human osteoblast (HOB) cells. *Biomaterials*, 28:1653-6163.

21. Olmo N, Martin AI, Salinas AJ, Turnay J, Vallet-Regi M, Lizarbe MA (2003) Bioactive sol-gel glasses with and without a hydroxycarbonate apatite layer as substrates for osteoblast cell adhesion and proliferation. *Biomaterials*, 24:3383-3393.

22. Valimaki VV, Aro HT. (2006) Molecular basis for action of bioactive glasses as bone graft substitute. *Scand J Surg*, 95:95-102.

23. Jones JR, Ehrenfried LM, Saravanapavan P, Hench LL. (2006) Controlling ion release from bioactive glass foam scaffolds with antibacterial properties. *J Mater Sci Mater Med*, 17:989-996.

24. Herrera JI, Olmo N, Turnay J, Sicilia A, Bascones A, Gavilanes JG, Lizarbe MA (1995) Implantation of sepiolite-collagen complexes in surgically created rat calvaria defects. *Biomaterials*, 16:625-631.

25. Frazer RQ, Byron RT, Osborne PB, West KP (2005) PMMA: an essential material in medicine and dentistry. *J Long Term Eff Med Implants*, 15:629-39.

26. Hoffman AS (2002) Hydrogels for biomedical applications. *Adv Drug Deliv Rev*, 54:3-12.

27. Hahn SK, Jelacic S, Maier RV, Stayton PS, Hoffman AS (2004) Anti-inflammatory drug delivery from hyaluronic acid hydrogels. *J Biomater Sci Polym Ed*, 15:1111-1119

28. Commandeur S, van Beusekom HM, van der Giessen WJ (2006) Polymers, drug release, and drug-eluting stents. *J Interv Cardiol*,19:500-506.

29. Wang X, Lin P, Yao Q, Chen C (2007) Development of small-diameter vascular grafts. *World J Surg*, 31:682-9

30. Phaneuf MD, Berceli SA, Bide MJ, Quist WC, LoGerfo FW (1997) Covalent linkage of recombinant hirudin to poly(ethylene terephthalate) (Dacron): creation of a novel antithrombin surface. *Biomaterials*, 18:755-765.

31. Phaneuf MD, William C, Quist WC, F.W. LeGerfo, Bide MJ (2002) Surface modification of dracon vascular grafts: incorporation of antithrombin and mitogenic properties. En Polymeric Biomaterials. Ed. S. Dimitriu, Marcel Dekker. pp 647-667

32. Honduvilla NG, Bujan J, Lizarbe MA, Bellon JM, Olmo N, Hernando A (1995) Adhesion and stability of fibronectin on PTFE before and after seeding with normal and synchronized endothelial cells: in vitro study. *Artif Organs*, 19:144-153.

33. Eliades T (2007) Orthodontic materials research and applications: part 2. Current status and projected future developments in materials and biocompatibility. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*, 131:253-62.

34. Bascones A, Vega JM, Olmo N, Turnay J, Gavilanes JG, Lizarbe MA (2002) Dental and maxillofacial surgery applications of polymers. En Polymeric Biomaterials. Ed. S. Dimitriu, Marcel Dekker. pp 423-450.

35. Schliephake H, Scharnweber D, Roesseler S, Dard M, Sewing A, Aref A (2006) Biomimetic calcium phosphate composite coating of dental implants. *Int J Oral Maxillofac Implants*, 21:738-746.

36. Bateman JF, Lamande SR, Ramshaw JAM (1996) Collagen superfamily. En Extarcellular Matrix. Ed. WD Comper Vol.2 Harwood Academic Pubishers . UK. pp 22-67.

37. Lee CH, Singla A, Lee Y (2001) Biomedical applications of collagen. *Int J Pharm*, 221:1-22.

38. Ruszczak Z, Friess W (2003) Collagen as a carrier for on-site delivery of antibacterial drugs. *Adv Drug Deliv Rev*, 55:1679-1698.

39. Patino MG, Neiders ME, Andreana S, Noble B, Cohen RE (2002) Collagen as an implantable material in medicine and dentistry. *J Oral Implantol*, 28:220-225.

40. Carpentier SM, Chen L, Shen M, Fornes P, Martinet B, Quintero LJ, Witzel TH, Carpentier AF (1998) Heat treatment mitigates calcification of valvular bioprostheses. *Ann Thorac Surg*, 66(6 Suppl):S264-266.

41. Calero P, Jorge-Herrero E, Turnay J, Olmo N, Lopez de Silanes I, Lizarbe MA, Maestro MM, Arenaz B, Castillo-Olivares JL (2002) Gelatinases in soft tissue biomaterials. Analysis of different crosslinking agents. *Biomaterials*, 23:3473-3478.

42. Jorge-Herrero E, Turnay J, Calero P, Olmo N, Lopez de Silanes I, Martin Maestro M, Lizarbe MA, Castillo-Olivares JL (2001) Calcification and identification of metalloproteinases in bovine pericardium after subcutaneous implantation in rats. *J Mater Sci Mater Med*, 12:1013-1037.

43. Arenaz B, Maestro MM, Fernandez P, Turnay J, Olmo N, Senen J, Mur JG, Lizarbe MA, Jorge-Herrero E (2004) Effects of periodate and chondroitin 4-sulfate on proteoglycan stabilization of ostrich pericardium. Inhibition of calcification in subcutaneous implants in rats. *Biomaterials*, 25:3359-3368.

44. Gurney TA, Kim DW (2007) Applications of porcine dermal collagen (ENDURAGen) in facial plastic surgery. *Facial Plast Surg Clin North Am*, 15:113-21.

45. Matarasso SL (2006) The use of injectable collagens for aesthetic rejuvenation. *Semin Cutan Med Surg*, 25:151-157.

46. Seitz TL, Noonan KD, Hench LL, Noonan NE. (1982) Effect of fibronectin on the adhesion of an established cell line to a surface reactive biomaterial. *J Biomed Mater Res*, 16:195-207.

47. Rammelt S, Illert T, Bierbaum S, Scharnweber D, Zwipp H, Schneiders W (2006) Coating of titanium implants with collagen, RGD peptide and chondroitin sulphate. *Biomaterials*, 27:5561-5571

48. Wahl DA, Czernuszka JT (2006) Collagen-hydroxyapatite composites for hard tissue repair. *Eur Cell Mater*, 11:43-56.

49. Chapman-Sheath S. S. Cain; J. Debes; M. Svehla; W. Bruce; Y. Yu; and W.R. Walsh (2003). In vivo response of coral biomaterials. *Journal of Bone and Joint Surgery*, 85-B:1-2.

50. Coviello T, Matricardi P, Marianecci C, Alhaique F (2007) Polysaccharide hydrogels for modified release formulations. *J Control Release* 119:5-24.

51. de Vos P, Faas MM, Strand B, Calafiore R (2006) Alginate-based microcapsules for immunoisolation of pancreatic islets. *Biomaterials*, 27:5603-5617

52. Zhao Q, Han B, Wang Z, Gao C, Peng C, Shen J (2007) Hollow chitosan-alginate multilayer microcapsules as drug delivery vehicle: doxorubicin loading and in vitro and in vivo studies. *Nanomedicine*, 3:63-74.

53. Liao YH, Jones SA, Forbes B, Martin GP, Brown MB (2005) Hyaluronan: pharmaceutical characterization and drug delivery. *Drug Deliv*, 12:327-342.

54. Skalak R, Fox CF, Eds. (1988) Tissue Engineering, Proceedings for a Workshop held at Granlibakken, Lake Tahoe, California, February 26-29, Alan Liss, New York.

55. Reddi AH (2000) Morphogenesis and tissue engineering of bone and cartilage: inductive signals, stem cells, and biomimetic biomaterials. *Tissue Eng*, 6:351-359.

56. Machluf M, Atala A (1998) Tissue engineering; emerging concepts. *Graft*,1:1-31.

57. Langer R, Vacanti JP(1993)Tissue engineering. *Science*, 260:920-926.

58. Chick WL, Like AA, Lauris V, Galletti PM, Richardson PD, Panol G, Mix TW, Colton CK (1975) A hybird artifical pancreas. *Trans Am Soc Artif Intern Organs*, 21:8-15.

59. Yannas IV, Burke JF, Gordon PL, Huang C, Rubenstein RH (1980) Design of an artificial skin. II. Control of chemical composition. *J Biomed Mater Res*, 14:107-132.

60. Weinberg CB, Bell E (1986) A blood vessel model constructed from collagen and cultured vascular cells. *Science*, 231:397-400.

61. Geutjes PJ, Daamen WF, Buma P, Feitz WF, Faraj KA, van Kuppevelt TH (2006) From molecules to matrix: construction and evaluation of molecularly defined bioscaffolds. *Adv Exp Med Biol*, 585:279-295.

62. Hunkeler D, Cherrington A, Prokop A, Rajotte R (Editores) (2001) Bioartificial Organs III.Tissue sourcing, immunoisolation and clinical trials. *Ann N Y Acad Sci.* Vol 944

63. MacNeil S (2007) Progress and opportunities for tis-

sue-engineered skin. *Nature,*445:874-880.

64. O´Connor (1981) Grafting of burns with cultured epithelium prepared from autologous epidermal cells. *Lancet* 75-78.

65. Stern R, McPherson M, Longaker MT (1990) Histologic study of artificial skin used in the treatment of full-thickness thermal injury. *J Burn Care Rehabil*, 11:7-13.

66. Clark RA , Ghosh K, Tonnesen MG (2007) Tissue engineering for cutaneous wounds. *J Invest Dermatol*, 127:1018-1029.

67. Carretero M, Del Rio M, Garcia M, Escamez MJ, Mirones I, Rivas L, Balague C, Jorcano JL, Larcher F. (2004) A cutaneous gene therapy approach to treat infection through keratinocyte-targeted overexpression of antimicrobial peptides. *FASEB J*, 18:1931-1933.

68. Raghunath J, Rollo J, Sales KM, Butler PE, Seifalian AM (2007) Biomaterials and scaffold design: key to tissue-engineering cartilage. *Biotechnol Appl Biochem*, 46(Pt 2):73-84.

69. Schulz RM, Bader A (2007) Cartilage tissue engineering and bioreactor systems for the cultivation and stimulation of chondrocytes. *Eur Biophys J*, 36 :539-68.

70. Cornell CN, Lane JM, Chapman M, Merkow R, Seligson D, Henry S, Gustilo R, Vincent K(1991) Multicenter trial of Collagraft as bone graft substitute. *J Orthop Trauma*, 5:1-8.

71. De Bari C, Pitzalis C, Dell'Accio F (2006) Reparative medicine: from tissue engineering to joint surface regeneration. *Regen Med*, 1:59-69.

72. Kretlow JD, Mikos AG (2007) Review: mineralization of synthetic polymer scaffolds for bone tissue engineering. *Tissue Eng*, 13:927-938.

73. Calafiori R (2002) Bioartificial pancreas. En Polymeric Biomaterials. Ed. S. Dimitriu, Marcel Dekker. pp 983-1005.